

La méningite herpétique

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le mercredi 27 mai 1942

PAR

LUCIEN DINGUIRARD

EXTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

né le 11 juin 1916 à Béziers (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	MM. JANBON, Professeur <i>Président</i>	<i>Assesseurs</i>
	GIRAUD, professeur, <i>doyen</i>	
	BERT, <i>agrégé</i>	
	LAFON, <i>agrégé</i>	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

LA MENINGITE HERPETIQUE



La méningite herpétique

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le mercredi 27 mai 1942

PAR

LUCIEN DINGUIRARD

EXTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

né le 11 juin 1916 à Béziers (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. JANBON, Professeur *Président*

GIRAUD, professeur, *doyen*

BERT, *agrégé*

LAFON, *agrégé*

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie	MM.	J. DELMAS.
Histologie		TURCHINI.
Physiologie		HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie		CRISTOL.
Physique médicale		PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale		BAUMEL.
Microbiologie		LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales		PAGES.
Thérapeutique et matière médicale		JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		PUECH.
Hygiène		CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale		VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique		BOULET.
Clinique médicale		L. RIMBAUD.
		GIRAUD, doyen.
		MASSABUAU, ass.
Clinique chirurgicale		RICHE.
		P. DELMAS.
Clinique obstétricale		FUZIERE, doct. hon.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		BOUDET.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge		MARGAROT.
Clinique de dermatosyphiligraphie		ETIENNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		JEANBRAU.
Clinique des maladies des voies urinaires		LAPEYRE.
Clinique gynécologique		DEJEAN.
Clinique ophtalmologique		TERRACOL.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale		

Charges de cours:

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIEILLE, VIRES, BOSCH, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.		
Chimie	MONNIER, agrégé.	Clinique de la	
Microbiologie . .	CARRERE, agrégé.	tuberculose . .	VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd. .	HARANT, agrégé.	Pathologie chir..	MOURGUE-
Pharmacologie . .	HARANT, agrégé.		MOLINES, agr.
Pathologie méd. .	BOUCOMONT, agr.	—	TRUC, agrégé.
—	BERT, agrégé.	Chir. experim. .	GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd. .	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér. .	ROUX, agrégé.
Clin. des mal.		Accouchements .	CADERAS
contagieuses. .	JANBON, profes.		DE KERLEAU, agr.
		Stomatologie .	FERRIER d' en méd.

Agrégés en exercice

	MM.		MM.
Médecine	P. RIMBAUD.	Chirurgie	MOURGUE.
—	BOUCOMONT.	—	MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, ch. d'agr.	—	ROUX.
Chimie	MONNIER.	Urologie	TRUC.
Bactériologie . . .	CARRERE.	Accouchements . .	CADERAS
Hist. nat. méd. . .	HARANT.		DE KERLEAU

Examineurs de la thèse

MM. JANBON, prof. prés. MM. BERT, agrégé.
GIRAUD, professeur, doyen LAFON, agrégé.



A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études nous sommes infiniment heureux d'exprimer ici notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à notre formation médicale.

C'est tout d'abord à Monsieur le Professeur JANBON que nous voulons adresser l'hommage de notre gratitude et de notre admiration. En nous donnant l'honneur d'exposer le fruit de son travail personnel, en assurant la présidence de notre Jury de Thèse, il nous témoigne une fois de plus de sa sollicitude à notre égard. Nous conserverons des mois passés dans son Service le souvenir agréable d'un enseignement vivant et précieux.

Nous remercions également Monsieur le Professeur GIRAUD, Doyen de la Faculté de Médecine de Montpellier, qui a bien voulu accepter de faire partie de notre Jury. Notre passage dans son Service a eu sur nous le plus heureux des effets. A ces côtés nous avons pris contact avec les difficultés de la Clinique. Son esprit clair et concis nous a imprégné des méthodes fondamentales à l'exercice de la médecine.

Que Monsieur le Professeur agrégé J.-M. BERT trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour la part qu'il a tenue dans notre formation médicale. Au cours des longues soirées passées à la préparation des concours, il nous a toujours prodigué ses conseils amicaux et dévoués.

Nous remercions bien vivement Monsieur le Docteur

LAFON, Chargé d'Agrégation, dont nous avons apprécié l'esprit scientifique au cours de notre passage à la Clinique Psychiatrique de Montpellier.

Nous tenons également à affirmer notre reconnaissance à Monsieur le Docteur CHAPTAL, qui nous a donné les marques d'une sollicitude très grande.

Nos remerciements s'adressent également à Monsieur le Docteur AUSSILLOUX qui fut pour nous le conférencier bienveillant et amical.

Tous les Maîtres dont nous avons été l'Externe ont droit à notre gratitude pour leur enseignement et leur dévouement : Messieurs les Professeurs JANBRAU, ETIENNE, P. DELMAS ; Messieurs les Professeurs Agrégés GUIBAL, CADERAS DE KERLEAU ainsi que leurs Chefs de Clinique GINESTIÉ et PASSEBOIS.

Enfin notre reconnaissance va également vers les Internes des Hôpitaux et vers nos camarades d'Externat qui, au cours des journées passées à l'hôpital nous ont donné de nombreux témoignages de leur amitié.

INTRODUCTION

Elève du Professeur Marcel Janbon, il nous a été donné dans son service de la clinique Pasteur, de participer à l'étude clinique qu'il a faite de cas de « méningite herpétique » et de suivre la série des recherches biologiques et expérimentales qu'il a entreprises, avec ses collaborateurs, à l'occasion de l'un de ces cas.

Nous avons ainsi eu le privilège de percevoir tous les éléments du doute que l'étude critique de cette conception nosologique lui avait inspiré, et d'assister à la série des travaux cliniques, biologiques expérimentaux et anatomiques qui lui ont servi d'arguments pour en démontrer le bien fondé.

Il nous a enfin fait le grand honneur de nous confier, pour sujet de notre thèse inaugurale, l'exposé de ces différentes recherches.

DIVISION DU SUJET

Nous pouvons pour l'exposé de notre travail , et comme MM. M. JANBON, J. CHAPTAL et MII. LABRAQUE-BORDENAVE l'ont fait dans l'étude qu'ils ont entrepris du « Problème de la méningite herpétique » (1) diviser le sujet en trois parties:

1° Les faits cliniques sur lesquels repose la notion de méningite herpétique.

2° Les bases biologiques de cette entité. Etude critique.

3° L'exposé des recherches effectuées à la clinique Pasteur, qui comprennent deux séries de faits:

A. — Etude clinique de la méningite herpétique:

— Observations cliniques.

— Recherches expérimentales.

B. — Etude clinique, biologique et anatomique de la méningite herpétique expérimentale du lapin.

PREMIERE PARTIE

LES FAITS CLINIQUES

Le Professeur JANBON et ses collaborateurs considèrent que le problème repose, jusqu'à ce jour, uniquement sur la connaissance d'une série, assez impressionnante d'ailleurs d'observations cliniques.

Ils en font l'analyse en les divisant ainsi :

A. — La notion de neurotropisme du virus herpétique; les faits expérimentaux et cliniques qui amènent à la conception de la méningite herpétique.

B. — Les faits de coexistence d'herpes avec une méningite lymphocytaire spontanément curable et d'allure cryptogénétique.

a) Les faits où la coexistence est simplement notée.

b) Les faits où la nature herpétique de l'éruption est démontrée par l'inoculation au lapin.

c) Les faits où est tentée la démonstration de la nature herpétique de la méningite par inoculation de liquide céphalo-rachidien au lapin.

C. — Les faits au cours desquels les circonstances étiologiques paraissent démontrer l'origine herpétique de la méningite lymphocytaire.

a) Rechutes des phénomènes méningés à l'occasion d'herpès récidivant.

b) Les faits où se révèle la notion de contamination.

c) Les faits où apparaît l'activation de la virulence du germe herpétique jusqu'alors saphrophyte latent:

— à l'occasion d'un ponction lombaire;

— à l'occasion d'injection intra-rachidienne.

D. — Enfin les faits de méningites herpétiques sans herpès.

A. — *La notion de neurotropisme du virus herpétique; les faits expérimentaux et cliniques qui amènent à la conception de la méningite herpétique:*

Après que GRÜTER (2) et LÖWENSTEIN eurent démontré l'inoculabilité de l'herpès au lapin, DÖERR et VÖCHTING en 1920 (3) dévoilent le neurotropisme du virus herpétique en montrant que la kératite herpétique expérimentale du lapin est fréquemment suivie d'encéphalite.

Leur expérience est la suivante: ils pratiquent sur la cornée de l'animal des scarifications et y déposent de la sérosité de vésicules d'herpès. Le résultat d'une telle inoculation est d'entraîner chez les six lapins infectés expérimentalement, l'apparition précoce d'une kératite transmissible d'animal à animal et ultérieurement l'installation de signes nerveux qui traduisent l'atteinte encéphalique.

Les auteurs classent les manifestations observées en deux catégories:

d'une part des phénomènes sécrétoires: salivation très intense;

d'autre part des phénomènes nerveux: mouvements rotatoires du côté malade, trismus, crampes paroxystiques suivies de paraparésies ou de paralysies.

Cette symptomatologie nerveuse évoque pour eux celle

de l'encéphalite léthargique de l'homme. Ils donnent la preuve de l'atteinte certaine de l'encéphale par le virus herpétique en réalisant à d'autres lapins des inoculations positives de l'émulsion cérébrale.

Cette démonstration du neurotropisme du virus herpétique est capitale, elle apporte des éléments nouveaux à la conception générale de l'herpès jusqu'alors admise.

Généralement dévoilé par ses manifestations cutanées, il peut être responsable de manifestations nerveuses en raison de cette affinité nouvelle démontrée par DÖERR et VÖCHTING.

Ces notions nouvelles apportent l'explication d'une série de faits antérieurement observés.

MAURIAC en 1877, (4) dans ses leçons cliniques sur l'herpès névralgique des organes génitaux insistait sur la fréquence et l'intensité des phénomènes douloureux d'accompagnement.

FOURNIER (5) avait lui aussi été frappé par les manifestations nerveuses de l'herpès génital. Les malades qu'il observait présentaient outre des douleurs locales très vives au niveau de la plaque éruptive, des phénomènes douloureux névralgiques irradiant à la périphérie de l'éruption.

L'hypothèse d'une participation nerveuse succède dans l'esprit de RAVAUT et DARRÉ (1904) (6) l'idée d'en donner une démonstration. Dans ce but vingt six malades atteints d'herpès génital donnent lieu à la vérification cytologique de leur liquide céphalo-rachidien respectif.

La fréquence de la lymphocytose rachidienne est ainsi révélée. Son intensité est variable, dans la moitié des cas environ elle est de l'ordre de 7 à 20 éléments, dans l'autre moitié elle n'est plus que de 6 à 4 éléments.

La constatation de cette réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours de l'herpès génital devait ame-

ner RAVAUT et RABEAU (1921) (7) à l'étudier du point de vue de sa virulence.

Prenant cinq malades porteurs d'herpès génital ils prélèvent chez tous une petite quantité de liquide céphalo-rachidien qui sert à l'inoculation cornéenne de lapins.

Des cinq animaux inoculés ainsi, un seul présente, quinze jours après des signes nerveux de nature encéphalitique. En fait l'encéphalite du lapin obtenue par RAVAUT et RABEAU, se montre identique à celle que DÖERR et VÖCHTING avaient observé dans leur expérience. Au quarante-troisième jour après l'inoculation l'animal meurt, la vérification histologique de l'encéphale peut être ainsi pratiquée. Elle confirme l'encéphalite clinique par l'existence de lésions cérébrales manifestes.

La notion de neurotropisme du virus herpétique allait en s'affirmant et sa divulgation croissante devait suggérer à PHILIBERT en 1923 (8) l'explication d'un fait clinique observé en 1919, en même temps qu'elle l'amenait à émettre la conception de « la méningite herpétique ».

B. — *Les faits de coexistence d'herpès avec une méningite lymphocytaire spontanément curable et d'allure cryptogénétique.*

a) Les faits où la coexistence est simplement notée..

Des publications antérieures à celles de PHILIBERT révélaient déjà l'existence de méningites cliniques et biologiques de nature lymphocytaire, spontanément curables, sans étiologie précise et dont la seule particularité était l'apparition concommittante d'une éruption d'herpès.

WIDAL, LEMIERRE, COTONI, et KINDBERG (9) en rapportent six cas survenus simultanément et d'apparence épidémique:

OBSERVATION: Même symptomatologie chez chaque malade.

Le début est brutal, les signes fonctionnels ouvrent la scène: céphalée, raideur rachidienne, signe de Kernig. La température est d'emblée élevée (39°) et se maintient à ce chiffre pendant deux à trois jours.

La période d'état est dominée par la symptomatologie méningée. Il faut cependant noter que des six malades, deux présentent en cours d'évolution de la maladie un herpès labial, un une bronchite, un autre une congestion pulmonaire et deux enfin réalisent un ictère infectieux sans gravité.

La ponction lombaire donne chez eux un liquide clair et hyper-tendu; la réaction lymphocytaire est observée chez cinq d'entre eux, un seul ne présente aucune réaction cytologique.

De l'analyse des observations il ressort cependant que seul, le dernier malade semble avoir présenté une méningite herpétique, les autres cas se rapportant plus vraisemblablement à une spiro-chétose méningée.

A leur tour, CAUSSADE et LOGRE (10) au mois de janvier 1922, publient les deux observations suivantes:

Dans les deux cas: syndrome méningé fébrile, accompagné d'éruption d'herpès. Réaction liquidienne discrète. Guérison rapide.

Premier cas. — Sujet de 33 ans, herpès non signalé dans les antécédents. Deux jours après une fracture humérale, forte hyperthermie et syndrome méningitique: céphalée intense, raideur de la nuque, pas de signe de Kernig mais « position en chien de fusil », hyperréflexivité tendineuse, hyperesthésie cutanée. Présence d'une vésicule d'herpès sur le fourreau de la verge. Le liquide céphalo-rachidien ne présente aucun élément anormal du point de vue cytologique ou microbien. Guérison en deux jours.

Deuxième cas. — Femme de 22 ans, herpès non signalé dans les antécédents. Un état méningé avec forte hyperthermie apparaît en même temps qu'une éruption d'herpès au niveau de la lèvre supérieure. Obnubilation, céphalée, raideur de la nuque et signe de Kernig persistent quelques jours. Le liquide céphalo-rachidien est vérifié le premier, le sixième et le vingt-troisième jours. La lymphocytose atteint 80, la recherche du bacille de Koch est négative, ainsi que l'inoculation au cobaye; la culture est négative. La guérison est obtenue dès le 12^e jour; la rachicentèse pratiquée le 23^e jour montre un liquide céphalo-rachidien normal.

Plus intéressante est l'observation de PHILIBERT (8), publiée en 1923 et concernant une malade vue par lui quatre

ans auparavant.

Méningite aiguë accompagnée d'herpès génital, précédée quelques jours avant d'herpès buccal récidivant.

OBSERVATION. — En 1919, PHILIBERT est appelé à observer une femme de trente-deux ans hospitalisée pour méningite aiguë.

Les jours précédents la malade a présenté une poussée d'herpès buccal récidivant avec malaise général, céphalée et petite élévation de la température.

A l'entrée de cette femme à l'hôpital, les signes méningés sont très accusés. Il existe de la raideur du rachis, de la nuque et un signe de Kernig des plus nets. Les réflexes sont normaux, la température est de 39°, le pouls bat à 80 pulsations à la minute.

On note chez elle l'existence de vésicules herpétiques au niveau de la vulve ayant apparu au début de la maladie.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, hypertendu, il contient 13 lymphocytes au millimètre cube, le taux de l'albumine rachidienne est de 0 g. 50, les autres éléments ont un taux normal.

Tous les examens pratiqués pour déceler la cause de la maladie s'avèrent négatifs; de ce fait la malade, rapidement guérie, sort de l'hôpital sans qu'on ait pu mettre une étiquette étiologique à l'affection qu'elle a présentée.

Ce n'est que très longtemps après, en 1923, au moment où le neurotropisme du virus herpétique est révélé par l'expérimentation, que PHILIBERT, rapprochant entre eux les symptômes présentés par sa malade, publia ce cas sous l'appellation de « méningite herpétique ».

La révélation de cette observation va par la suite, provoquer la publication de nouveaux cas.

SZYMANOWSKI et ZYLBERLAST-ZAND (11) en 1923, apportent à leur tour deux nouvelles observations.

Méningite crytogénétique. Herpès labial le troisième jour de la maladie.

OBSERVATION I. — Il s'agit d'un garçon de sept ans présentant un syndrome méningé fébrile, fugace, de cause inconnue chez lequel apparaît le troisième jour de l'affection, un herpès profus.

Syndrome méningé aigu. Herpès pharyngé concomitant.

OBSERVATION II. — Elle concerne une femme chez laquelle, brutalement, se sont installés des signes méningés très nets.

Les examens de laboratoire sont tous négatifs, mais la coexistence d'un herpès pharyngé et des signes méningés fait qu'on porte chez elle le diagnostic de méningite herpétique.

Nous relevons également le cas présenté par SENDRAIL en 1929 (12).

Méningite lymphocytaire aiguë avec herpès labial.

OBSERVATION. — Il s'agit d'une jeune femme de dix-neuf ans chez laquelle apparaissent peu après l'éclosion de quelques vésicules d'herpès labial une rachialgie intense, des vomissements, de la contracture rachidienne, une paralysie du nerf moteur oculaire externe droit, le tout accompagné d'un état infectieux et d'une fièvre à 39°.

La ponction lombaire nécessitée par les signes méningés ramène un liquide clair et hypertendu.

Il y a 720 éléments par millimètre cube avec lymphocytose pure et 1 g. 20 d'albuminorachie.

Le liquide céphalo-rachidien est apparemment stérile.

La guérison est obtenue spontanément en douze jours.

A la suite, AUBERTIN et FLEURY (13), publient en 1930 l'observation suivante:

Méningite lymphocytaire aiguë. Herpès de l'oreille le douzième jour de la maladie.

OBSERVATION. — Un homme de trente quatre ans entre dans le service de la Pitié pour un syndrome méningé fruste avec léger mouvement fébrile à 38°.

Pendant la première semaine de son séjour à l'hôpital, la symptomatologie est peu marquée; il y a de la céphalée, de la rachialgie et de la courbature. Au bout de ce laps de temps, le tableau clinique se précise en faveur d'une méningite franche. Une ponction lombaire pratiquée alors révèle une réaction cytologique de 500 éléments, uniquement lymphocytaire.

Le diagnostic est incertain et un traitement antisyphilitique au cyanure de mercure est institué à tout hasard.

Le douzième jour de la maladie apparaît un herpès typique du pavillon de l'oreille droite en même temps qu'une exacerbation des signes méningés.

La guérison est ensuite rapide et ne peut être nullement attribuée au traitement mis en œuvre qui a dû être interrompu en raison d'une stomatite apparue après les premières injections.

SEPET et VAGUE (14), à leur tour, donnent le diagnostic de méningite herpétique au cas publié par eux en 1933.

Méningite lymphocytaire bénigne apparue au deuxième jour des règles. Herpès génital le deuxième jour de la maladie.

OBSERVATION. — Elle concerne une jeune femme de vingt ans qui, au deuxième jours des règles est prise brutalement de céphalée, de douleurs lombaires et de frissons. La température est à 40°, la malade délire, vomit une fois et présente une raideur généralisée.

A l'entrée à l'hôpital, ce tableau dramatique du début s'est atténué; seule la symptomatologie méningée persiste.

Deux jours après le début de la maladie, apparaît une éruption d'herpès à la face interne de la cuisse droite, dans la région périanale et vulvaire ainsi que dans les plis inguinaux cruraux.

La ponction lombaire donne un liquide clair ne paraissant pas hypertendu, contenant de nombreux polynucléaires intacts et de rares lymphocytes.

Le taux de l'albuminorachie est de 0 g. 50, la glycorachie est de 0 g. 40.

La guérison se fait rapidement par disparition progressive des signes cliniques.

Plus récemment encore, WEILL et ABITBOUL (15) publient un nouveau cas:

Réaction méningée clinique avec fièvre succédant à une intervention chirurgicale. Herpès amygdalien et paralysie du moteur oculaire externe au cinquième jour de la maladie.

OBSERVATION. — Femme de trente-quatre ans, au troisième jour de la résection d'un crête de la cloison nasale, présente une réaction méningée: douleurs, céphalées, nausées, raideur de la nuque, signe de Kernig.

Température à 39°2. Le cinquième jour éruption d'herpès amygdalien, le huitième jour, paralysie du moteur oculaire externe gauche.

Le quinzième jour sort de l'hôpital, il persiste de la céphalée et une parésie du moteur oculaire externe gauche qui dureront deux mois.

Le liquide céphalo-rachidien présente les particularités suivantes:
— le troisième jour 0,9 lymphocytes, 0 g. 18 d'albumine.

— le huitième jour 1,3 lymphocytes, 0 g. 9 d'albumine.

Cette femme est sujette aux angines à répétition, elle semble avoir eu lors d'une angine, six ans auparavant, de l'herpès du pharynx.

Enfin, les dernières observations que nous devons retenir sont celles de MONIER-VINARD et ABITBOUL (16) que nous retrouvons dans la thèse de ce dernier.

Syndrome méningé clinique intense et passager. Réaction biologique insignifiante.

OBSERVATION. — Un homme de seize ans, sans antécédents herpétiques, présente brutalement de la céphalée avec température à 40°, puis vomissements, agitation, délire.

Au quatrième jour un syndrome méningé est constitué et se traduit par des contractures, raideur de la nuque et signe de Kernig. En même temps une éruption d'herpès apparaît au niveau des lèvres et de la région nasale.

Les résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien sont les suivants:

5 lymphocytes par millimètre cube

0 g. 30 d'albumine

0 g. 60 de glucose.

Toutes les recherches bactériologiques sont négatives.

La guérison est progressive et devient totale le dixième jour.

Apoplexie de courte durée chez un homme jeune, laissant une parésie faciale gauche, avec réaction méningée lymphocytaire discrète et une éruption d'herpès. Guérison rapide.

OBSERVATION. — Homme de trente-deux ans sans antécédents herpétiques, trouvé sans connaissance à côté de sa bicyclette, ne présentant aucune lésion traumatique.

La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant 25 lymphocytes par millimètre cube.

Quelques heures après, fièvre à 38°9; céphalée, parésie faciale gauche.

Le deuxième jour, éruption d'herpès sur les lèvres, prédominant du côté droit.

Le quatrième jour le liquide céphalo-rachidien ne contient plus que 3,9 lymphocytes par millimètre cube, 0 g. 25 d'albumine. Toutes les cultures sont négatives, la réaction de Bordet-Wasserman est également négative.

Voici quels sont les éléments cliniques retenus par M. le Professeur JANBON et ses collaborateurs comme faits importants de nature à entrer dans les données du problème posé par la méningite herpétique. Leur liste est suffisamment longue et les cas assez démonstratifs pour qu'ils puissent être considérés comme un des éléments de la question.

b) Les faits où la nature herpétique de l'éruption est démontrée par l'inoculation au lapin.

Certaines publications sont marquées du souci de leurs auteurs de prouver la nature herpétique de l'éruption accompagnant le syndrome méningé.

Nous en trouvons la démonstration dans l'article publié par A. THOMAS et LAFLOTTE en 1932 (17).

L'exposé de leurs constatations comporte d'abord l'observation clinique du malade à partir duquel est faite l'inoculation à la cornée du lapin du contenu des vésicules herpétiques contemporaines de l'évolution de la maladie.

Il s'agit d'un syphilitique qui entre à l'hôpital pour un syndrome méningé aigu datant de dix jours, et qui semble être apparu après une éruption d'herpès.

La maladie présente les caractères cliniques et biologiques d'une méningite lymphocytaire curable ressemblant en tous points aux cas décrits antérieurement comme étant d'origine herpétique. Au demeurant, ce diagnostic semble confirmé par l'apparition successive, en cours d'évolution de la maladie, de plusieurs éruptions d'herpès.

Néanmoins les auteurs, dans le but semble-t-il d'apporter un élément de plus au diagnostic qu'ils soupçonnent, entreprennent la mise en évidence du virus herpétique dans les vésicules éruptives. Pour ce faire, ils inoculent la cornée d'un lapin avec la sérosité prélevée au niveau de l'éruption.

Quatre jours après, l'opacité de la cornée est complète. Six jours après l'inoculation, l'animal présente une série de signes nerveux: constamment couché sur le flanc gauche, il ne peut plus se dresser sur ses pattes, sa respiration est précipitée, on note enfin des troubles de la sensibilité du côté gauche.

De plus cet animal présente des crises de raideur localisées au tronc et aux membres.

Le lendemain l'animal est sacrifié et l'encéphale est examiné du point de vue histologique. Des lésions congestives et exudatives encéphalo-méningées sont ainsi constatées. Une tentative d'inoculation à la cornée de deux autres lapins est faite avec le broyat de cet encéphale, elle n'aboutit ni à la création d'une keratite ni à l'installation de signes nerveux.

Devant ce résultat négatif les auteurs restent sur leur position première et s'abstiennent de toute conclusion formelle quant à la nature de la maladie qu'ils ont observé.

Dans le même ordre d'idée il convient de citer les recherches entreprises par KERMOGANT et GARCIN (18) au sujet d'une maladie de NOBECOURT et JANET (1925).

Il s'agit en l'occurrence d'une enfant de quatre ans atteinte de méningite lymphocytaire apparue en l'espace de vingt-quatre heures. Le diagnostic de méningite tuberculeuse apparaît probable au premier abord en raison de l'amaigrissement marquée de la jeune malade et aussi en raison de la lymphocytose rachidienne constatée chez elle.

Au neuvième jour de l'affection apparaît une éruption vésiculeuse dans le dos, de la pointe de l'omoplate à la racine des membres. Les signes méningés ont complètement disparu, la lymphocytose rachidienne persiste.

Cette éruption atypique, de nature incertaine, va tenter d'être identifiée par les auteurs.

Pour cela une inoculation à la cornée du lapin est faite avec le contenu des vésicules éruptives. Pendant cinq jours l'animal ne présente aucune manifestation anormale.

Par la suite des vésicules apparaissent sur la cornée de l'animal sans entraîner de détermination encéphalique. La maladie ainsi provoquée est transmissible de lapin à lapin, on note cependant une atténuation de la virulence du germe par les divers passages et les auteurs ne peuvent en réaliser que trois.

Ce succès relatif ne leur permet pas de se prononcer sur la nature exacte de l'éruption encore qu'elle apparaisse probablement d'origine herpétique.

- c) Les faits où est tentée la démonstration de la nature herpétique de la méningite par inoculation du liquide céphalo-rachidien au lapin.

D'autres auteurs, désireux de serrer de plus près le problème, ont tenté de démontrer par l'inoculation à l'animal la virulence du liquide céphalo-rachidien.

Cette preuve est difficile à apporter et aboutit au cours des tentatives faites pour la réaliser, à des échecs constants.

Les premiers LERI et LIÈVRE (1930) (19) vont essayer la démonstration.

Ayant observé un malade de vingt-huit ans atteint de méningite lymphocytaire passagère avec herpès génital, ils pensent pouvoir établir la nature herpétique de l'affection en démontrant la virulence du liquide céphalo-rachidien. A cet effet, ils inoculent par scarification à la cornée du lapin, le liquide prélevé chez le malade en pleine évolution de la maladie. L'animal ne présente par la suite ni kératite ni encéphalite.

Dans une publication de sept cas de méningite aiguë lym-

phocytaire bénigne de nature indéterminée, ROCH, MARTIN et Mlle MONEDJIKOVA rapportent une observation qui peut être assimilée aux méningites dites herpétiques (20, 14 mars 1930).

L'inoculation à la cornée du lapin est faite avec le liquide céphalo-rachidien de l'unique malade qui, peu de jours après le début du syndrome méningé, présenta un herpès labial typique.

Dans ce cas également, l'inoculation fut suivie d'un échec.

BARBIER, en 1931 (21) à son tour, procède à la même expérience à propos d'une méningite de forme curable et de nature lymphocytaire, survenue chez un homme de trente ans qui présenta au cours de l'évolution de la maladie une éruption d'herpès buccal. Là encore le résultat fut négatif.

Signalons enfin la tentative de ACHARD (1932) (22), restée sans résultat elle aussi et qui lui fait refuser la conception de la méningite herpétique. Pourtant dans ce cas comme dans les autres, les faits cliniques permettaient d'espérer un succès de l'inoculation.

Il s'agissait en effet d'un malade atteint de méningite lymphocytaire curable, précédée d'herpès et dont l'évolution fut marquée par l'existence incontestable de vésicules herpétiques sur le voile du palais et les amygdales.

C. -- Les faits au cours desquels les circonstances étiologiques paraissent démontrer l'origine herpétique de la méningite lymphocytaire

a) Rechute des phénomènes méningés à l'occasion d'éruption d'herpès récidivant.

Pendant que prenait corps l'existence de la méningite herpétique fondée sur la coexistence de l'herpès avec l'état méningé, d'autres faits d'un intérêt extrêmement vif sont

venus apporter à la conception nouvelle des éléments beaucoup plus importants de vraisemblance: il s'agit de cas de rechutes des phénomènes méningés à l'occasion d'éruption d'herpès récidivant.

L'observation (23) de PETTE (1929) est en tous points démonstrative et mérite d'être rapportée ici:

En cinq ans, entre 1923 et 1928, constatation de cinq épisodes méningés cliniques et biologiques, accompagnés de crises comitiales et d'éruption d'herpès de la face.

L'auteur de cette observation a pour sa part, pu constater lui même trois de ces épisodes.

OBSERVATION. — Les antécédents de ce malade révèlent l'apparition constante d'herpès facial à l'occasion de toutes les affections antérieures: maladies infectieuses, fièvres éruptives de l'enfance, angines et catarrhes saisonniers.

En 1926: crises comitiales à l'occasion d'un syndrome méningé caractéristique: raideur rachidienne, signe de KERNIG, fièvre à 39°5. Le liquide céphalo-rachidien contient 120 éléments par millimètre cube (lymphocytes et polynucléaires), pas d'hypéralbuminose.

Le lendemain du début de la maladie des bouquets confluents de vésicules herpétiques apparaissent à la face. Le liquide céphalo-rachidien ne contient plus alors que quatre éléments.

La guérison est complète en quelques jours;

— En 1927 une quinzaine de jours après un état grippal le malade présente de nouvelles crises comitiales à type d'état de mal, avec signes méningés: contracture, signe de KERNIG.

La réaction du liquide céphalo-rachidien est analogue à la précédente: 80 éléments au millimètre cube, à prédominance lymphocytaire. ,

Deux jours après herpès de la face.

— En 1928 nouvel épisode semblable au précédent, treize attaques épilétiques se succèdent en l'espace de six heures avec signes méningés accentués.

On trouve 78 éléments au millimètre cube dans le liquide céphalo-rachidien, presque tous sont des lymphocytes.

L'herpès de la face apparaît comme toujours très intense quatre jours après le début de cet épisode.

Au huitième jour le liquide céphalo-rachidien ne contient plus que huit lymphocytes par millimètre cube.

L'inoculation à la cornée du lapin est positive avec le contenu des vésicules et négative avec le liquide céphalo-rachidien.

En 1935, TAMALET (24) apporte à son tour une observation non moins précise, où la même notion est mise en évidence, à savoir la répétition des phénomènes méningés aigus à l'occasion d'éruption d'herpès récidivant.

En quatorze ans dix sept atteintes de syndrome méningé à l'occasion d'herpès génital récidivant.

OBSERVATION. — Homme âgé de trente trois ans qui présente pour la première fois en 1921 une éruption d'herpès génital suivie au bout de vingt-quatre heures d'un syndrome méningé caractéristique avec lymphocytose rachidienne accentuée.

Depuis cette époque le sujet présente chaque année et parfois deux fois par an une poussée d'herpès génital suivi d'une réaction méningée très vive.

Au cours de la dernière atteinte le liquide céphalo-rachidien contenait 264 lymphocytes par millimètre cube, 0 gr. 30 d'albumine 0 gr. 45 de sucre, 7 gr. 60 de chlorures.

La réaction de Bordet-Wasserman et du benjoin colloïdal sont négatives. L'examen direct du liquide céphalo-rachidien ne révèle la présence d'aucun germe. Les cultures sont négatives. L'inoculation au cobaye est également négative.

L'évolution est rapide, d'une durée de trois jours en général qui permet au sujet de se lever le quatrième jour et de vaquer à ses occupations vers le sixième jour.

A l'occasion des poussées d'herpès on n'a jamais pu mettre en évidence ni trouble humoral appréciable ni infection quelconque préalable.

b) Les faits où se révèle la notion de contamination.

Un autre argument de grande valeur est apporté par le cas où la contamination apparaît indiscutable.

A. LANCET en 1925 rapporte l'observation suivante (25) :

Deux cas familiaux de méningite lymphocytaire bénigne apparus à dix huit jours d'intervalle et dont le premier atteint est un sujet habitué de l'herpès. Contamination vraisemblable.

OBSERVATION. — Il s'agit de deux enfants d'une même famille. L'aîné, un garçon de quatorze ans, atteint fréquemment d'éruptions d'herpès, présente une méningite aiguë clinique et biologique.

Les signes sont nets: céphalée très vive, prostration, bradycardie à 50 pulsations à la minute, vomissements, contracture des muscles vertébraux, signe de KERNIG et température peu élevée ne dépassant pas 38°.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre une lymphocytose absolue: 13 lymphocytes par millimètre cube. On note l'apparition d'un herpès de la lèvre supérieure au cours de l'évolution de la maladie.

Dix-huit jours après la jeune fille âgée de treize ans présente le même tableau clinique.

Chez elle comme chez son frère, la lymphocytose rachidienne est pure: dix éléments par millimètre cube.

Dans les deux cas le liquide céphalo-rachidien apparaît dépourvu de germe à tous les examens pratiqués, il n'y a pas d'hypéralbuminose, la réaction de BORDET WASSERMAN est négative.

La durée de la maladie dans les deux cas n'excède pas douze jours; la ponction lombaire amène une amélioration très nette des signes fonctionnels.

Dans le premier cas cependant on note une lassitude prolongée et une certaine raideur vertébrale après la guérison.

De LAVERGNE, KISSEL et SIMONIN à leur tour oublient en 1934 (26) un cas analogue où la contamination est incriminée pour expliquer les accidents observés.

Petite épidémie hospitalière de réactions méningées passagères fébriles avec herpès déclanchée par ponction lombaire apparue au voisinage d'un porteur d'herpès.

OBSERVATION. — Dans une même salle d'hôpital, quatre malades reçoivent une ponction lombaire le même jour.

A la suite installation d'un syndrome méningé net, d'une durée de deux à trois jours avec élévation de la température.

Cinq jours après la chute de la température, apparition chez ces malades d'une éruption d'herpès péribuccal.

Tous les malades de cette même salle ayant reçu une ponction réalisent par la suite le même tableau méningé fébrile, de courte durée et suivi d'herpès.

Dans les autres salles les ponctions lombaires pratiquées dans les mêmes conditions ne provoquent absolument rien.

La source de la contagion est attribuée au séjour dans cette salle d'un jeune homme atteint de pneumonie du sommet droit accompagnée d'un bel herpès labial.

La ponction lombaire a suffi à exalter et à exterioriser la virulence du germe herpétique disséminé par le pneumonique au cours de sa maladie.

c) Les faits où apparaît l'activation de la virulence du germe herpétique jusqu'alors saprophyte latent.

Cette notion est étayée sur les observations cliniques qui démontrent nettement l'action du traumatisme rachidien dans le déclenchement des accidents méningés.

La ponction lombaire, tout d'abord, suffit à entraîner par un mécanisme encore obscur l'exaltation de virulence du germe herpétique.

H. ROGER, PAILLAS et FARNARIER publient en 1938 sept cas absolument démonstratif (27).

Sept sujets d'âge et de sexe différents ont réalisé à l'occasion de ponctions lombaires des réactions méningées fébriles, passagères, lymphocytaires accompagnées d'herpès. Dans un cas inoculation du liquide céphalo-rachidien au lapin négative.

OBSERVATION. — Sept observations identiques d'épisodes méningés fébriles à réaction lymphocytaire (100 à 200 éléments), d'une durée de deux à huit jours sont consécutives à des ponctions lombaires.

Tous ces malades ont présenté d'une façon concommittante dans les deux premiers jours une éruption d'herpès facial.

L'inoculation à la cornée du lapin avec le liquide céphalo-rachidien de l'un de ces malades dont la réaction était de 200 lymphocytes et de quatre grammes d'albumine a été négative.

TOURAINÉ et BERTON en 1940 (28) présentent une observation analogue. Réaction méningée fébrile, passagère consécutive à une ponction sous occipitale suivie d'herpès dans les jours suivants.

OBSERVATION. — Un syphilitique en cours de traitement reçoit afin de recherches sérologiques une ponction sous occipitale.

Le lendemain syndrome méningé aigu, fébrile, 1.500 éléments par millimètre cube (67 p. 100 de polynucléaires).

Liquide apparemment stérile, pas de germe à l'examen direct ni à la culture, inoculation au cobaye et à la souris négative.

Amélioration clinique, quatre jours après, deuxième ponction lombaire: 256 éléments (75 p. 100 de lymphocytes), inoculation du liquide céphalo-rachidien au lapin négative.

Six jours après le début de la maladie éruption d'herpès au niveau de l'oreille droite évoluant en deux jours.

Guérison rapide.

L'injection intrarachidienne médicamenteuse est susceptible elle aussi, d'exalter la virulence du germe herpétique jusqu'alors présent dans les méninges à l'état saprophyte.

On connaît les cas où l'injection de cocaïne produit ce résultat.

ACHARD et LAUBRY en 1901 (29) démontrent ce fait dans trois de leurs observations.

Trois malades d'une même salle, à la suite d'injection intrarachidienne de cocaïne ou d'eucaine, présentent une réaction fébrile avec céphalée, vomissements et fièvre, suivie d'une éruption d'herpès.

OBSERVATION. — I. — Un sujet atteint de névralgie sciatique à la suite de la deuxième injection intrarachidienne de cocaïne, présente de la céphalée et de la fièvre accompagnées au troisième jour d'une éruption d'herpès des lèvres et de la bouche qui persiste six jours.

II. — Un sujet atteint de colique saturnine, à la suite de la première injection intrarachidienne de cocaïne présente de la céphalée, des vomissements et de la fièvre à 38°4. La deuxième injection, le surlendemain, provoque l'apparition d'herpès de la face, qui atteint la muqueuse buccale. Régression les jours suivants.

III. — A l'occasion d'une sciatique après la deuxième injection d'eucaine intrarachidienne, le sujet présente de la céphalée, des nausées, une température à 40°. Deux jours après, apparaît un herpès profus sur le menton, les lèvres et les gencives. Régression en trois jours. Rechute discrète à la quatrième injection d'eucaine.

PULLÉ (30) à la même date publie un cas identique, cité par ACHARD et LAUBRY: l'un des premiers cliniciens qui ait employé la cocainisation dans le traitement de la sciatique, signale dans un cas, à la suite de l'injection l'apparition d'une réaction fébrile avec herpès.

D. — *Enfin les faits de méningite herpétique sans herpès.*

L'existence des méningites herpétiques sans herpès, d'une importance capitale pour sa conception nosologique est révélée à nous par deux observations.

L'observation de LANCET doit être retenue, elle en apporte un exemple. La jeune malade qui fit à la suite de son frère une méningite herpétique réalise le type de cette affection où seule l'atteinte méningée est manifeste sans atteinte cutanée d'accompagnement.

HISSARD (31) dans sa publication du 25 novembre 1933 révèle à son tour un cas tout autant démonstratif.

En dehors de tout accident d'herpès antérieur et concomittant, syndrome méningé à réaction lymphocytaire spontanément curable. Inoculation du liquide céphalo-rachidien au lapin positive: kératite et encéphalite transmissibles.

OBSERVATION. — Femme hospitalisée pour méningite aiguë: le tableau clinique est des plus net, la ponction lombaire donne issue à un liquide clair, non hypertendu, contenant six cent éléments par millimètre cube à prédominance lymphocytaire.

Guérison rapide et sortie de la malade de l'hôpital, 17 jours après le début de l'affection.

HISSARD inocule la chambre antérieure de l'œil d'un lapin à l'aide de quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien.

Deux jours après l'animal fait une poussée thermique, mange peu et paraît abattu.

Le lendemain apparaît progressivement une kératite qui devient totale au bout de huit jours.

L'animal présente des signes nerveux susceptibles d'être rattachés à une atteinte encéphalique..

Ces faits succitent une impression de probabilité très vraisemblable de l'existence de la méningite herpétique.

Ils apportent des arguments très probants mais ne constituent cependant pas une preuve de l'existence de l'entité nosologique de la méningite herpétique.

DEUXIEME PARTIE

II. — LES BASES BIOLOGIQUES DE LA MENINGITE HERPETIQUE

ETUDE CRITIQUE

Le Professeur JANBON, à l'impression favorable qui se dégage des faits cliniques étudiés, oppose le préjugé qui constamment découle du comportement habituel du virus herpétique: responsable de manifestations secondaires au cours de méningites purulentes à germes connus, ou de certaines méningites lymphocytaires, il peut être, même, rencontré comme saprophyte de l'homme sain.

De ce fait le Professeur JANBON, M. J. CHAPTAL et Mlle M. LABRAQUE- BORDENAVE posent comme *conditions indispensables à la réalité de la méningite herpétique* deux éléments biologiques:

- a) *La notion de présence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien.*
- b) *La notion de l'action pathogène du virus herpétique pour les méninges de l'homme.*

Nous allons passer en revue les faits déjà connus et les recherches auxquelles ces notions ont donné lieu.

a) la notion de présence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien.

Elle est en fait une condition indispensable à l'existence de la méningite herpétique mais ne suffit pas en elle-même à trancher la question.

L'expérimentation s'attache à cette démonstration, les résultats obtenus, bien que totalement différents suivant les auteurs, méritent d'être exposés dans le détail.

Dans un premier groupe de faits la preuve est apportée de la présence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien.

Les premiers RAVAUT et RABEAU en 1921 en pratiquant systématiquement chez cinq malades l'inoculation du liquide céphalo-rachidien à la cornée du lapin apportent la confirmation de ce fait avec un cas d'inoculation positive. Le résultat obtenu est une encéphalite clinique vérifiée par l'examen histologique des centres nerveux.

A leur tour VERATTI et SOLA (32) en 1923 obtiennent le même résultat en utilisant comme matériel d'inoculation le liquide céphalo-rachidien de malades porteurs d'herpès génital.

BASTAI et BUSACCA (33), un an plus tard, apportent eux aussi, la confirmation de la présence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien de sujets atteints d'herpès pendant la période d'éruption et au cours des périodes intermédiaires.

Le même fait est mis en évidence par FLEXNER et AMOSS (34) en 1925. Ils trouvèrent dans quelques cas le virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien de sujets herpétiques et non herpétiques. La meilleure souche pro-

vient du liquide céphalo-rachidien d'un sujet atteint de syphilis nerveuse n'ayant présenté aucune éruption d'herpès pendant les deux années de son séjour à l'hôpital.

Dans un second groupe de faits au contraire on peut ranger les échecs nombreux des inoculations tentées dans le même but.

C'est ainsi que SCHNABEL, DÖERR et ZDZANSKY, DÖERR et FRIEDLI font connaître l'insuccès de leurs recherches. Ils en concluent au caractère exceptionnel de la présence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien.

C'est à la même conclusion qu'aboutissent TEISSIER, GASTINEL et REILLY (35) (1926) qui s'appuient sur quatorze inoculations restées sans résultats.

Dès lors une impression d'incertitude se dégage de preuves aussi discordantes. Quoiqu'il en soit, ces quelques faits positifs ne concernent que des sujets indemnes de méningite clinique, et par conséquent si la présence du virus herpétique dans leur liquide céphalo-rachidien est indéniable, elle n'apparaît guère favorable à la conception de son action pathogène.

Seule jusqu'ici, la publication de HISSARD révèle la constatation du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien au cours d'une méningite cliniquement et biologiquement évidente, et par ailleurs d'origine indéterminée. Malgré son caractère unique et l'absence d'herpès cutané, ce résultat positif, n'en revêt pas moins une signification des plus importantes.

b) La notion de l'action pathogène du virus herpétique pour les méninges de l'homme.

Elle est mise en évidence par l'expérimentation thérapeutique. LEVADITI (36) ; POINCLoux ; NICOLAU et POINCLoux (37) ; A. MARIE, FOURNIER et SCHWARTZ ; DUFOUR, SOUQUES et POIN-

CLOUX ont traité par l'inoculation intrarachidienne de virus herpétique de nombreux malades atteints d'encéphalite léthargique ou de Parkinson post-encéphalitique.

NICOLAU classe les résultats obtenus en trois catégories :

1° Dans la première catégorie la réaction est faible ou nulle, ne se traduisant ni par une ascension thermique ni par des signes d'irritation méningo-encéphalitique. Il semble que dans ce cas le virus ait été dépourvu de toute action pathogène.

2° Dans une deuxième catégorie l'inoculation est suivie d'une réaction d'intensité variable durant de un à trois jours et traduisant l'amorce d'une atteinte nerveuse par le produit injecté.

3° Enfin dans la troisième catégorie on voit apparaître une véritable maladie, une « sorte d'encéphalite en miniature » d'une durée variable allant de une à trois semaines. Les symptômes sont ceux d'une méningo-encéphalite. Il y a de la fièvre, des nausées, des vomissements, de la céphalée, de la raideur rachidienne et un signe de KERNIG très net.

Cet état dure en général deux à trois jours puis tout rentre dans l'ordre sans laisser de séquelle. On reconnaît la béginité de l'affection à l'absence d'évolution fâcheuse à la suite de ces inoculations.

Parfois, une éruption d'herpès apparue vingt-quatre à quarante huit heures après l'injection intrarachidienne du virus vient témoigner de sa diffusion dans l'organisme (FOURNIER et SCHWARTZ, SOUQUES et POINCLOUX).

Enfin la constatation de la présence du virus dans le liquide céphalo-rachidien onze jours après l'inoculation, à la veille de la déffervescence, apporte une preuve de plus à l'action pathogène du virus herpétique.

Une objection se présente à l'esprit, à la lecture de ces résultats.

Les travaux de GESTAN et PEREZ (37) prouvent la sensibilité extrême des méninges à l'introduction de substances même non nocives.

L'auto-réinjection de liquide céphalo-rachidien chez des sujets absolument sains déclanche une réaction biologique fugace parfois intense. Ce fait pourrait faire penser que les réactions méningées signalées par NICOLAU relèvent plus de l'introduction de la substance étrangère qui supporte le virus, en l'espèce l'émulsion cérébrale de lapin, que de l'action propre du virus lui-même. En réalité la longue durée des accidents provoqués, la mise en évidence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien, dans un cas au moins, suffit à éliminer cette hypothèse et à incriminer l'action pathogène du virus herpétique.

Au total, les nombreuses recherches destinées à solutionner le problème n'apportent que quelques résultats positifs: *unique constatation du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningitique et preuve de l'action pathogène du virus inoculé dans les méninges à titre thérapeutique.*

Ces faits démonstratifs sont très peu nombreux, mais de signification apparemment indiscutable. C'est pourquoi il est d'un grand intérêt de faire connaître les documents qui apportent des éléments nouveaux aux preuves déjà enregistrées.

TROISIEME PARTIE

APPORTS NOUVEAUX CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX

CHÂPITRE PREMIER

I. — APPORT CLINIQUE

A) OBSERVATION I

Cette observation est due à l'obligeance de notre Maître, M. le Professeur JANBON, qui l'a rapportée avec MM. J. CHAPTAL et H. SOUCHON à la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier le 5 décembre 1941 (39).

C... Yvan, âgé de 21 ans, soldat, est envoyé le 16 juin 1938 à la Clinique Pasteur avec le diagnostic de « Réaction méningée au cours d'un herpès génital ».

Les antécédents familiaux s'avèrent négatifs et pour son propre compte hormi les affections habituelles de l'enfance, le sujet signale uniquement une éruption vésiculeuse éti-

quetée « zona » s'étant manifestée à l'hypocondre droit à l'âge de quinze ans.

Le début de la maladie actuelle tel que le précise le malade est le suivant :

Le 3 juin, après un rapport sexuel, il constate une légère érosion du sillon balano-préputial.

Le 8 juin voit l'installation d'une éruption typique d'herpès sur le fourreau de la verge et au niveau du sillon balano-préputial. Le sujet n'éprouve alors aucun malaise général.

Brutalement, le 15 juin, ascension thermique importante accompagnée de vomissements et de céphalée intense. L'examen pratiqué à ce moment-là révèle une note méningée prédominante avec contracture rachidienne et, à ce titre, nécessite l'hospitalisation.

À l'entrée du malade dans le service, l'examen du malade, permet de noter les signes suivants :

— le sujet apparaît somnolent, empreint d'une légère torpeur mais répond bien aux questions posées. Il accuse une céphalée occipitale très vive. Les signes méningés sont évidents : attitude en léger opisthotonos, raideur de la nuque, signe de Kernig.

L'étude des réflexes révèle l'abolition des réflexes rotuliens, les réponses sont inégales à la percussion du tendon d'Achille : flexion du pied normale à droite, diminuée à gauche. Les réflexes cutanés existent et sont normaux.

On note l'égalité des pupilles et leur contraction normale à la lumière et à l'accommodation.

La symptomatologie se complète par l'existence de constipation. Le tout évolue avec une fièvre à 39°, un pouls bien frappé à 100 pulsations à la minute et l'examen général du sujet s'avère complètement négatif.

On constate simplement le reliquat de l'herpès génital

sous la forme d'ulcérations superficielles et polycycliques caractéristiques.

Une ponction lombaire est pratiquée séance tenante et donne les renseignements suivants :

Le liquide céphalo-rachidien est légèrement trouble et sa pression est de 35 centimètres d'eau au manomètre de Claude dans le décubitus latéral.

La pression des jugulaires élève cette pression au chiffre de 55 centimètres d'eau.

L'examen à la cellule de Nageotte donne le chiffre de 50 éléments par millimètre cube avec le pourcentage suivant :

15 p. 100 de polynucléaires

85 p. 100 de lymphocytes.

L'analyse chimique révèle un taux d'albuminorachie de 1 g. 30, la glycorachie est de 0 g. 57 et les chlorures rachidiens sont de 7 g. 90 par litre.

Du point de vue bactériologique, le liquide s'avère stérile à l'examen direct, en particulier, pas de bacille de Koch et sa culture sur gélose ascite ne donne aucun résultat après 13 jours d'attente.

Les réactions sérologiques de la syphilis pratiquées dans le liquide céphalo-rachidien donnent une négativité de la réaction de Wasserman et de Meinicke; la réaction du benjoin coloïdal est la suivante : 0 00000 22222 22000.

L'évolution est rapide et heureuse :

Le 18 juin la température est normale; la céphalée, la raideur rachidienne et l'aréflexie rotulienne persistent.

Le 20 juin les signes fonctionnels régressent, le résultat des réactions sérologiques de la syphilis pratiquées dans le sang est connu ce jour-là, elles sont négatives à l'exception de la réaction de Kahn, présomption qui est positive.

Le 24 juin les ulcérations observées au niveau de la verge

sont presque complètement cicatrisées, il persiste seulement une petite érosion du sillon balano-préputial. On note encore l'abolition des réflexes rotuliens.

Le 28 juin est marqué par une élévation de température à 38°2 qui précède d'un jour l'apparition d'un érythème morbilliforme peu intense. L'examen pratiqué à cette occasion ne révélant ni enanthème ni catarrhe oculo-nasal, ni signe de Koplick, ni adénopathie permet de soupçonner un érythème médicamenteux. L'abstention de thérapeutique depuis l'hospitalisation du malade incite à l'interroger; et c'est ainsi qu'en apprenant l'absorbition de deux comprimés d'aspirine le 18 et le 19 juin, on confirme l'impression primitive.

Par la suite cet incident n'entrave en rien l'évolution vers la guérison, l'apyrexie complète revient vers le 10 juillet et la sortie du malade s'effectue le 11 juillet alors que les réflexes rotuliens ont réapparu deux jours plus tôt.

Deuxième séjour:

Quatorze mois plus tard, le 18 août 1939, le même sujet, alors en manœuvres, revient à la clinique Pasteur avec le diagnostic d'état méningé.

Le début remonte au 16 août et se fait par l'installation d'une céphalée avec vomissements alimentaires.

Le 17 août le malade vomit à nouveau, la céphalée est intense, il existe des douleurs lombaires. Examiné ce jour il présente de la raideur de la nuque et une fièvre élevée à 39°. Devant la persistance de ces signes, il est hospitalisé le lendemain dans le service de M. le Professeur JANBON.

A son entrée au service, malgré une amélioration marquée sur les jours précédents, les signes méningés se retrouvent au complet: bradycardie à 56 pulsations à la mi-

nute, céphalée, lombalgie, raideur de la nuque, signe de Kernig, constipation.

Les réflexes ostéotendineux, sont modifiés, les réflexes rotuliens sont à peine ébauchés, les achilléens sont normaux.

La recherche de toute éruption d'herpès s'avère infructueuse. Une ponction lombaire est pratiquée, elle ramène un liquide clair, légèrement hypertendu, 26 centimètres d'eau au manomètre de Claude.

La réaction cytologique est de l'ordre de 28 lymphocytes par millimètre cube, les dosages chimiques donnent les résultats suivants:

0 g. 85 d'albumine

7 g. 20 de chlorures

0 g. 46 de glucose

La réaction de Wasserman est négative dans le liquide céphalo-rachidien. L'urée sanguine est de 0 g. 40 par litre de sérum.

Six jours après l'entrée du malade dans le service, on note une atténuation marquée des signes fonctionnels.

Le 26 août, les réflexes rotuliens sont à peu près normaux.

La guérison complète est obtenue le 31 août et le sujet quitte le service.

Interrogé sur les conditions d'apparition de ce nouvel épisode méningé, le malade déclare n'avoir eu aucune éruption d'herpès depuis son premier séjour dans le service.

B) OBSERVATION II

Cette observation est due à l'obligeance de notre Maître, M. le Professeur JANBON, qui l'a rapportée avec M. J. CHAPTAL, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE et M. R. BOSC à la réunion de la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier du 21 février 1941 (40).

Méningite lymphocytaire remplaçant une poussée d'herpès cataménial.

a) OBSERVATION CLINIQUE

F... Emilie, 34 ans, femme de ménage entrée à la Clinique Pasteur le 25 octobre 1940.

Antécédents: Père mort assez jeune. Mère en bonne santé.

Un frère et une sœur en bonne santé.

Un frère et une sœur décédés en bas âge (méningite?).

Mari en bonne santé. Une fille de onze ans en bonne santé.

Une fausse couche à deux mois.

Aurait eu deux fièvres typhoïdes (?) à 5 ans et à 14 ans.

Pas d'antécédents pulmonaires.

Mérite il y a trois ans.

Vomissement de bile le matin tous les deux ou trois mois.

Soignée pour herpès cataménial depuis 1937:

— depuis 1937, presque à chaque période menstruelle, présente une plaque rouge uniforme à la face interne d'une cuisse ou de deux, prurigineuse, sur laquelle apparaissent des « petits boutons » (qui ne seraient pas des vésicules). La plaque persiste les quatre à cinq jours des règles, puis disparaît.

— depuis 1937, lors de deux ou trois périodes menstruelles et chaque fois au printemps, les phénomènes ont été différents: infiltration œdémateuse depuis les genoux jusqu'à l'ombilic, très gros œdème, « méconnaissable » avec nombreuses phlyctènes à la surface. Apparition pendant les règles, mais persistance 10 à 15 jours après.

— de plus, maux de tête au moment ou à la fin des règles (non constants).

Histoire de la maladie: Dernières règles, 16-20 octobre 1940. Aurait eu la semaine précédant la maladie, sur la

région épigastrique, de petits boutons, éléments éruptifs rouges séparés, avec prurit. Ont persisté plusieurs jours.

Le 20 octobre 1940: apparition de céphalée surtout frontale, tenace.

Le 21 octobre 1940: la malade s'alite.

Le 22 octobre 1940: les céphalées s'étendent et augmentent d'intensité. Apparition de vomissements alimentaires et bilieux, qui se reproduisent les jours suivants.

Le 23 octobre 1940: la malade est vue par son médecin.

Le 25 octobre 1940: vue en consultation par M. le Professeur JANBON. Constatation d'un syndrome méningé.

Le 25 octobre au soir: la malade entre à la Clinique Pasteur.

Elle apparaît couchée en « chien de fusil », elle accuse de la photophobie, une céphalée très violente.

Ponction lombaire ce jour: liquide céphalo-rachidien légèrement louche, pas de flocons, pression au manomètre de Claude 40 centimètres d'eau en position couchée.

325 éléments à la cellule de Nageotte, réaction uniquement lymphocytaire.

0 g. 80 d'albumine

6 g. 90 de chlorure

0 g. 36 de glucose.

Inoculation du liquide céphalo-rachidien à la cornée du lapin.

Le 26 octobre au matin: la nuit a été très agitée, la céphalée très violente a nécessité une injection de morphine, de plus elle a présenté deux vomissements.

Le matin: la céphalée est beaucoup moins intense, la malade est calme. Elle n'a pas eu de selle spontanée depuis le 20 octobre.

Les signes méningés sont moins accusés que la veille, ce-

pendant le signe de Kernig est très marqué, la raideur rachidienne est prononcée.

Les réflexes rotuliens sont très vifs, plus vifs à gauche qu'à droite.

Les réflexes achilléens sont vifs, il existe un clonus du pied bilatéral. Aucun signe d'irritation pyramidale.

Les réflexes au membre supérieur sont exagérés, il y a un Mendel des mains.

Les réflexes pupillaires sont normaux, pas de parésie oculaire, mais les mouvements des globes oculaires sont douloureux. La photophobie est toujours vive.

L'abdomen est rétracté, on obtient des gargouillements à la pression du cadre colique; la pression de l'hypocondre droit est douloureuse. Le foie paraît déborder légèrement le rebord costal. La rate est percevable sur trois travers de doigts.

Le cœur est normal, la tension artérielle est de 15 pour la maxima, 10 pour la minima.

L'auscultation pulmonaire révèle une mauvaise respiration des sommets.

La langue est propre, humide, on note de la rougeur du voile du palais et des piliers du voile.

Dans la région inguinale droite on retrouve une petite plaque de desquamation: la malade déclare qu'au moment de ses dernières règles, elle a eu dans cette région, une plaque qui était prurigineuse.

Au niveau de la région épigastrique il n'y a aucune trace d'éruption.

L'hémogramme donne les renseignements suivants:

4.620.000 globules rouges

12.600 globules blancs

86 p. 100 de polynucléaires neutrophiles

3 p. 100 de polynucléaires éosinophiles

1 p. 100 de polynucléaires basophiles

6 p. 100 de lymphocytes

5 p. 100 de grands mononucléaires.

L'azotémie est de 0 g. 52.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Le 27 octobre, il n'y a pas eu de vomissement depuis vingt-quatre heures.

La céphalée a été surtout violente la veille, dans le courant de l'après-midi et a à nouveau nécessité une injection de morphine.

Les réflexes rotuliens sont normaux.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien donne les chiffres suivants:

220 lymphocytes par millimètre cube.

0 g. 80 d'albumine

6 g. 85 de chlorures

0 g. 35 de glucose.

Nouvelle inoculation du liquide céphalo-rachidien à la cornée du lapin.

Le 28 octobre: la céphalée a notablement diminué depuis la veille, la malade n'a pas vomi.

La raideur de la nuque est encore prononcée, les réflexes tendineux sont normaux. La raideur rachidienne est marquée (angle droit), le signe de Kernig est intense.

Le 30 octobre: On note une grosse amélioration.

Depuis deux jours la malade présente des pertes vaginales noirâtres, gélatineuses. L'exploration digitale permet de toucher un col utérin ferme, érodé en avant, la pression est douloureuse au niveau de la lèvre supérieure. L'examen au spéculum montre des lésions de métrite cervicale. Sur la lèvre antérieure existe une érosion de la muqueuse, grande comme une pièce de deux francs. A sa surface on voit de

très fines vésicules brillantes, enfin il existe également une érosion sur la lèvre postérieure du col.

Le prélèvement a montré la présence de pus; une flore microbienne banale avec prédominance d'un bacille diph-térimorphe.

Le 1^{er} novembre: le liquide céphalo-rachidien est clair, de tension beaucoup moins forte que précédemment. Il contient 212 lymphocytes par millimètre cube. Les chiffres des dosages chimiques sont les suivants:

0 g. 70 d'albumine

0 g. 32 de glucose

6 g. 90 de chlorures

La réaction de Bordet-Wasserman est négative, la réaction au benjoin colloïdal s'écrit ainsi: 00000.02221.00000.

Le 4 novembre: La raideur rachidienne est toujours marquée, en essayant de faire pencher la malade en avant on ne peut dépasser l'angle droit, le signe de Kernig est toujours très net. Les réflexes rotuliens et achilléens sont plutôt faibles. on obtient quelques secousses cloniques des pieds.

Le liquide céphalo-rachidien est à nouveau vérifié, les résultats sont les suivants:

liquide clair

189 lymphocytes par millimètre cube

0 g. 50 d'albumine, 7 g. de chlorures, 0 g. 34 de glucose.

Il est inoculé par voie intracérébrale au lapin.

Le 6 novembre: depuis la veille, la malade accuse une douleur dans la région thoracique droite, en demi-ceinture; cependant le trajet douloureux n'est pas net, tout l'hémi-thorax est douloureux ! il y a un point douloureux en dedans de la pointe de l'omoplate, un autre dans l'angle costo-xyphoïdien.

La pression du foie est douloureuse, cette douleur est exa-

gérée par la toux; au reste, le foie déborde le rebord costal de deux à trois travers de doigts.

L'auscultation pulmonaire est normale.

Le signe de Kernig est encore net, la raideur de la nuque existe.

Les réflexes des membres inférieurs sont normaux, les réflexes pupillaires sont normaux.

La malade ne présente plus de constipation.

Le 7 novembre: la malade souffre à nouveau de la tête.

La douleur thoracique est moins nette, elle persiste surtout en arrière, dans la région paravertébrale.

Le signe de Kernig est toujours constaté, la flexion rachidienne ne dépasse pas l'angle droit.

Examen de l'appareil pulmonaire négatif.

Un examen au spéculum fait ce jour-là révèle les lésions de cervicite mais il n'est plus retrouvé de vésicules.

Dans l'après-midi la céphalée s'exagère, elle s'atténue le soir et la malade passe une excellente nuit.

Le 8 novembre: la malade est moins raide, elle peut dépasser l'angle droit.

Les réflexes sont normaux. Elle accuse toujours cette douleur thoracique droite, mais elle est peu intense et siège toujours en arrière.

Le 9 novembre: la malade n'accuse plus de céphalée, la douleur thoracique droite persiste, diminuée, et strictement localisée à la région paravertébrale droite. •

Les règles sont apparues ce matin avec une légère avance.

Pas de raideur rachidienne.

Le 11 novembre: Nouvelle vérification du liquide céphalo-rachidien:

128 lymphocytes, rares hématies, 0 g. 40 d'albumine, 0 g. 42 de glucose, 7 g. 15 de chlorures. Il est injecté au lapin par voie intracérébrale.

Depuis le 10 après-midi est apparu une rougeur diffuse de la face postérieure du coude droit parsemée de petites élevures dont certaines ont un sommet vaguement clair, sans vésicules nettes. De plus, cette éruption est très prurigineuse.

Le 12 novembre: le prurit a disparu, l'écoulement menstruel est presque nul.

Au niveau du coude les élevures persistent plus ou moins indurées. La malade accuse quelques petites céphalées occipitales, il n'y a pas de raideur rachidienne.

Le 13 novembre: arrêt des règles.

Le 17 novembre: au moment de se lever, la malade présente un état lypothimique, de la céphalée, du refroidissement des extrémités. La malade se recouche, reste au lit toute la journée. Le malaise se calme peu à peu. Dans la soirée, elle présente des nausées.

Le 18 novembre: elle accuse de petites céphalées occipitales.

Le 19 novembre: vérification du liquide céphalo-rachidien:

liquide clair, 2 centimètres d'eau comme pression dans le décubitus latéral,

28 lymphocytes par millimètre cube, 0 g. 40 d'albumine, 7 g. 10 de chlorures, 0 g. 49 de glucose.

Le 21 novembre: la malade sort du service complètement guérie.

Le traitement institué pour cette malade a consisté en l'administration par injection de trois séries de Staprolysat sans uroformine.

Le 23 décembre: la malade revient en consultation; elle a eu ses règles le 13 décembre, elles ont été précédées de douleurs lombaires avec irradiations en ceinture vers la face antérieure de l'abdomen. Pas d'éruption.

Janvier 1941: menstruation normale, absence d'herpès. Cette absence d'éruption a été constatée antérieurement au mois de décembre et deux fois en 1937.

Février 1941: règles normales; herpès discret de la face interne de la cuisse droite.

Mars 1941: règles normales, herpès semblable à celui constaté en février.

Avril 1941: le 29, règles normales, herpès concomitant à topographie périnéale, durée quatre jours; céphalée importante.

Mai 1941: le 28, début des règles par hémorragie abondante, très atténuée les jours suivants. En concomitance: céphalée et herpès de la lèvre supérieure. Le 6 juin seulement, éruption d'herpès à la face interne de la cuisse droite.

Juin 1941: le 23, règles normales. La veille, vésicules isolées d'herpès disséminées dans le dos, sur la poitrine et le cou, douloureuses et de dessiccation rapide.

b) ETUDE EXPÉRIMENTALE (41)

Des inoculations intracérébrales au lapin du liquide céphalo-rachidien de cette méningitique furent pratiquées sans succès les 25, 27 octobre et 4 novembre 1940. Par contre le 11 novembre, le liquide céphalo-rachidien, prélevé à l'occasion d'une légère poussée méningée, fut inoculé avec succès au lapin. Cet animal devait succomber des suites de l'encéphalite ainsi provoquée, et être l'origine d'une série de transmissions:

1° Série des inoculations

Le 11 novembre 1940, inoculation du lapin W par injection intracérébrale d'un demi-centimètre cube de liquide céphalo-rachidien. Entre le quinzième jour et le dix-hui-

tième jour, apparaissent des tremblements, des crises de raideur et parfois des chutes. Il est noté un amaigrissement notable de l'animal. Par la suite les troubles nerveux disparaissent et l'animal meurt le 5 décembre 1940, au vingt-quatrième jour de son inoculation.

Le 5 décembre 1940: inoculation du broyat d'encéphale du lapin W aux animaux suivants:

Lapin W1: inoculé par voie sous-occipitale. Du 8 au 10 décembre, apparition des mêmes signes nerveux comme pour le lapin précédent. Le lapin W1 meurt le 10 décembre, soit cinq jours après son infection. Son encéphale est prélevé aseptiquement, broyé et va servir à l'inoculation des lapin W11 et W12.

Lapin W2: inoculé comme le premier par voie sous-occipitale. Cinq jours après l'inoculation, des signes nerveux apparaissent et durent jusqu'au 15 décembre, date de la mort de l'animal. Son encéphale sert à l'inoculation du lapin W 21.

Lapin W3. Il a été inoculé lui, par voie intracérébrale. Il meurt le neuvième jour qui suit l'inoculation, après avoir présenté les mêmes signes que les précédents. Comme pour les autres, l'encéphale de cet animal est prélevé, broyé et sert à inoculer le lapin W31.

Les nouveaux animaux ainsi inoculés vont être observés à leur tour et donnent lieu aux constatations suivantes.

Le lapin W11 inoculé le 10 décembre ne présente aucune manifestation pathologique. Il est tué par saignée le 3 mai 1941.

Le lapin W12 inoculé à la même date par voie intracérébrale, lui non plus, ne présente rien d'anormal dans les jours suivants. Il meurt le 21 janvier 1941.

Le lapin W21 inoculé le 15 décembre, par voie sous-occipitale avec le broyat d'encéphale du lapin W 2, présente

dans les quinze jours qui suivent, des phases de somnolence entrecoupées de chutes. On relève chez lui un gros amaigrissement. On constate la sédation de tous les signes et reprise par la suite d'un bon état général. L'animal survit. Il est tué par saignée le 3 mai 1941.

Le lapin W31 inoculé le 14 décembre par voie sous-occipitale avec le broyat d'encéphale du lapin W3, ne présente aucune manifestation nerveuse. Il est tué par saignée le 11 mai 1941.

2° Aspects cliniques de la méningite expérimentale

L'encéphalite transmissible ainsi réalisée peut être schématisée en quatre types cliniques:

1° L'encéphalite aiguë, mortelle, à symptômes évidents tremblement, crises de raideur, spasmes de torsion, chutes, aspect figé, amaigrissement.

Le lapin W directement inoculé avec le liquide céphalo-rachidien de la malade, a réalisé ce tableau, mais la mort a été retardée par une phase asymptomatique de quelques jours. Les lapins W1 W2 et W3 ont réalisé ce type clinique à évolution rapide, sans rémission la mort a été chez eux précoce.

2° L'encéphalite aiguë, nettement caractérisée, mais curable et vraisemblablement immunisante.. Le lapin W21 en présente une forme typique.

3° L'encéphalite inapparente, dont la seule manifestation est la mort survenue inopinément constatée chez le lapin W12.

4° L'encéphalite inapparente, curable et probablement immunisante démontrée uniquement par les examens histologiques a été réalisée par les lapins W11 et W31.

3° Etude anatomique:

Cette étude révèle des lésions histologiques constantes chez chacun des huit animaux de l'expérimentation. On peut ainsi analyser ces altérations:

1° Lésions méningées:

Congestives: Les vaisseaux sanguins sont turgescents gorgés de globules rouges et dont l'épithélium est hypertrophié.

Exudatives: Aux lésions congestives s'ajoutent des lésions exudatives que traduisent l'existence de manchons lymphocytaires péri-vasculaires témoins d'un processus diapedétique.

2° Lésions encéphaliques:

Exudatives: elles sont très dacrètes et ne s'observent que chez le lapin W21.

Dégénératives portant sur les cellules nerveuses où sur la névroglie. Il y a des signes évidents de neuronophagie et une diminution des prolongements cellulaires. Au niveau de la névroglie on note des signes de dégénérescence mucocytaire reconnaissable à ses affinités particulières vis à vis des colorants et des figures nettes d'hypertrophie des cellules névrogliales.

Ces lésions sont nettes, typiques, correspondant bien aux lésions décrites habituellement par de nombreux auteurs. Il est à noter cependant qu'elles sont moins intenses que celles produites par l'inoculation du virus de l'herpès cutané.

c) DISCUSSION DU DIAGNOSTIC

Les deux observations que nous avons reproduites présentent des caractères qui justifient leur place dans le cadre des « méningites herpétiques » et qui sont susceptibles même de venir en apport aux arguments favorables à cette conception.

Nous ne pouvons que regretter que l'expérimentation n'ait pu pour le premier malade apporter la preuve d'une étiquette clinique qui par ailleurs nous semble comporter de nombreux éléments de vraisemblance.

Cet homme après un herpès génital réalise une méningite lymphocytaire curable. L'origine de cette maladie ne fut révélée par aucun des examens du liquide céphalo-rachidien. Aucun germe ne fut mis en évidence ni par l'examen direct ni par la culture. Une notion est indubitable c'est l'éruption d'herpès qui a précédé de 7 jours à peine l'installation du syndrome méningé. On ne peut qu'incriminer le virus herpétique dont on connaît l'affinité pour les tissus nerveux à l'origine de l'atteinte méningée.

Quant à la deuxième manifestation méningée apparue quatorze mois plus tard et qui ne fut précédée d'aucune éruption d'herpès les arguments manquent pour lui attribuer une origine certaine. Il est cependant logique d'incriminer encore le virus de l'herpès. Notre malade en avait présenté antérieurement une atteinte cutanée et méningée. Cette notion nous incite à penser que chez lui le virus herpétique est demeuré l'hôte saprophyte des méninges ou tout au moins des ganglions rachidiens et que, sous l'influence certaine des fatigues des manœuvres (diminution de la résistance) sa virulence a été exaltée au point de créer le deuxième épisode méningé.

Notre deuxième observation prête à des considérations plus précises:

a) Les circonstances étiologiques constituent un faisceau de présomptions digne d'entraîner la conviction. Depuis quatre ans cette femme présentait des poussées d'herpès cataménial récidivant. On retrouve chez elle les caractères cliniques de l'herpès génital définis par MAURIAC, à savoir les douleurs de type radiculaire, le prurit et la céphalée. Déjà ces éléments permettaient d'affirmer une participation nerveuse à chaque éruption. Cette notion se complète et se précise par l'apparition du syndrome méningé clinique et biologique à l'occasion d'une atténuation insolite des phéno-

mènes éruptifs habituels. Par la suite l'éruption d'herpès cataménial s'est accompagnée de manifestations nerveuses mineures céphalées et douleurs radiculaires.

b) Le syndrome clinique, tel qu'il a été constaté chez cette malade, reproduit étroitement les caractères que lui ont assigné les descriptions cliniques du Professeur ACHARD (22). On retrouve chez elle l'intensité dramatique des signes fonctionnels, l'accentuation extrême des contractures, la nature strictement lymphocytaire de la réaction rachidienne la faible élévation du taux de l'albuminorachie, l'apparition de crises céphalalgiques et radiculalgiques.

Ces faits quoique plaidant en faveur de l'étiologie herpétique de l'affection ne peuvent cependant pas entraîner une conviction formelle.

c) Du point de vue expérimental deux faits d'une haute importance méritent d'être mis en valeur.

1° La recherche du virus par l'inoculation au lapin a été positive.

Cette recherche a donné lieu à trois tentatives infructueuses avant d'aboutir, lors du quatrième essai, à un résultat positif. Ces insuccès enregistrés par le Professeur JANBON et ses collaborateurs confirment les difficultés signalées avant eux et leur donnent les éléments à leur explication.

La pullulation du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien humain paraît, au cours de ces états méningés, minime et transitoire. Ils en déduisent la nécessité absolue de la multiplication des inoculations.

2° La virulence de la souche ainsi amorcée par l'inoculation positive au lapin paraît avoir été moyenne. Huit lapins ont été inoculés en trois séries de passages et leurs réactions très différentes correspondent à ce que l'on observe lors du début de l'adaptation d'un virus humain au lapin, avant que l'on ait obtenu, par une série de passages un virus fixe. La

maladie expérimentale a été variable. Elle a atteint son maximum d'intensité chez les animaux du deuxième passage, elle a paru très atténuée chez ceux du troisième, dont deux ont survécu, et dont un est mort au quarante et unième jour sans qu'il ait été possible, faute d'animaux d'entreprendre la quatrième série de passages. Enfin les lésions anatomiques constatées correspondent bien à celles que l'on attribue à l'encéphalite herpétique expérimentale.

CHAPITRE II

ETUDE BIOLOGIQUE, CLINIQUE ET ANATOMIQUE DE LA MÉNINGITE HERPÉTIQUE EXPERIMENTALE DU LAPIN

Dans le Service du Professeur JANBON et sous ses directives M. J. CHAPTAL et Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE ont entrepris l'étude expérimentale de la méningite herpétique du lapin (42) (43).

Cette étude a été destinée à tenter d'élucider quelques-uns des nombreux problèmes que pose la notion de méningite herpétique.

En effet d'une part chez l'homme parmi les multiples atteintes du virus herpétique: radiculaires, encéphalitiques, méningées, ce sont ces dernières manifestations qui se rencontrent en clinique avec le maximum de fréquence, d'autre part nous l'avons vu, dans beaucoup de cas publiés la nature herpétique des accidents n'a pas été toujours formellement démontrée.

Et de plus chez le lapin, animal de choix du fait de sa sensibilité au virus herpétique l'inoculation révèle jusqu'ici un encéphalotropisme prédominant alors que la méningite apparaît comme un phénomène accessoire et secondaire.

C'est à expliquer cet ensemble de notions incomplètement élucidées et quelquefois contradictoires qu'a été consacrée l'étude de la méningite expérimentale du lapin.

a) *Les données antérieures sur le problème de la méningite expérimentale du lapin.*

Les faits antérieurement connus concernant la méningite herpétique du lapin peuvent se résumer ainsi :

Le lapin est extrêmement sensible au virus herpétique. Chez lui le virus est doué d'un neurotropisme électif qui fait de l'encéphalite réalisée expérimentalement en 1920 par DOERR et VOCHTING, par LEVADITI et HARVIER (44) la même année, l'aboutissant presque obligé de toute inoculation quelle que soit la porte d'entrée (TEISSIER, GASTINEL et REILLY).

MARIANI (45) en 1923 démontre la virulence du liquide céphalo-rachidien prélevé chez des lapins morts d'encéphalite herpétique.

URBAIN et SCHAEFFER (46) en 1930 confirment ce fait, sur treize animaux morts d'encéphalite herpétique la virulence du liquide céphalo-rachidien a pu être démontrée dix fois.

D'autre par FLEXNER et AMOSS, en 1925, interprètent l'état méningé comme une réaction à l'introduction de l'émulsion cérébrale d'inoculation. Le passage du virus dans le liquide céphalo-rachidien est favorisé par l'intensité de cette réaction méningée. Celle-ci sera :

accentuée si l'émulsion d'inoculation est épaisse;

réduite si l'émulsion d'inoculation est préalablement filtrée;

nulle si l'inoculation est extra-cranienne.

Enfin NICOLAU et KOPCIOWSKA (47) en 1931, étudiant une série de vingt-trois inoculations intracérébrales, concluent : la virulence du liquide céphalo-rachidien est un phénomène immédiat dû à la diffusion dans l'espace arachnoïdien de l'émulsion cérébrale inoculante; cette virulence s'atténue et tend à la stérilisation sous l'influence de la réaction polynucléaire suscitée par l'inoculation. A mesure que la viru-

lence décroît la réaction polynucléaire cède la place à une réaction lymphocytaire et mononucléaire. Après la mort de l'animal, la virulence du liquide céphalo-rachidien réapparaît par « déversement des éléments cellulaires des méninges dans le liquide céphalo-rachidien ».

But des recherches:

Les expérimentateurs se sont proposé comme but:

1° Essentiellement l'étude des réactions du liquide céphalo-rachidien du lapin, après inoculation de virus herpétique dans l'espace arachnoïdien. D'où secondairement:

2° La vérification des faits précédemment établis relativement à la méningite herpétique expérimentale du lapin.

3° L'étude des rapports entre la méningite et l'encéphalite de même nature.

TECHNIQUE DE L'EXPÉRIMENTATION

Origine de la souche

L'origine de la souche a été le virus herpétique humain donné par les vésicules d'herpès labial d'un sujet atteint de méningite cérébrospinale. Deux lapins ont été inoculés: l'un par voie cornéenne, l'autre par injection intracérébrale. Tous deux sont morts d'encéphalite herpétique. L'émulsion cérébrale obtenue à partir de ces deux animaux constitue l'origine de la souche.

Mode d'inoculation

A partir de cette souche, inoculation à d'autres lapins par injection arachnoïdienne par voie sous-occipitale. *Puis inoculations en série de liquide céphalo-rachidien à liquide céphalo-rachidien par la même voie*, chaque lapin étant ponctionné de deux en deux jours pendant toute la durée de la

maladie, le liquide de chaque ponction servant à l'inoculation d'un nouvel animal du moins dans le plus grand nombre de cas.

Examens pratiqués

Chaque prélèvement de liquide céphalo-rachidien, en plus de l'inoculation à un autre animal a donné lieu : à un examen biologique et à une vérification de l'absence de germes pathogènes.

Chaque lapin, à sa mort, a été l'objet d'un prélèvement aseptique de l'encéphale en vue de la vérification de l'absence de toute lésion suppurée; la vérification de la virulence par inoculation d'émulsion cérébrale; l'examen histologique, du moins dans un grand nombre de cas.

Les animaux qui ont survécu ont été sacrifiés entre le centième et le deux-centième jour et leur encéphale a été prélevé aux fins des mêmes vérifications et examens.

LES BASES EXPÉRIMENTALES

Quatre-vingt treize lapins ont été inoculés: quatre-vingt-cinq par voie arachnoïdienne sous-occipitale et huit par inoculation intracérébrale ou cornéenne.

Soixante-neuf animaux ont été suivis régulièrement par ponctions sous-occipitales répétées de deux en deux jours; six-cent-soixante-sept prélèvements de liquide céphalo-rachidien ont été ainsi pratiqués et ont donné lieu à autant d'examens à la cellule de Nageotte.

Soixante-deux des inoculations ont été faites à partir du liquide céphalo-rachidien ainsi prélevé, trente-unes ont été

pratiquées à partir d'émulsion cérébrale, servant au contrôle de la virulence de l'encéphale.

Cinquante-sept encéphales ont été l'objet d'un examen histologique.

DISCUSSION DE LA MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

Dans soixante-deux cas sur quatre-vingt-treize, le matériel d'inoculation a été le liquide céphalo-rachidien des animaux déjà inoculés. D'ailleurs soixante-neuf animaux ont été soumis aux rachicentèses répétées de deux en deux jours pour examen histologique et épreuve de virulence.

Cette méthode a été adoptée en raison des multiples avantages qu'elle présente :

a) Prélèvement unique permettant l'étude simultanée de la *virulence* et de la *réaction biologique* du liquide céphalo-rachidien, ce qui répond au but poursuivi dans ces recherches.

b) Facilité du prélèvement chaque deux jours, ce qui évite de sacrifier l'animal pour l'obtention du liquide céphalo-rachidien, et de plus permet de suivre l'évolution de la maladie.

On a pu ainsi pour chaque animal multiplier les examens du liquide céphalo-rachidien. L'intervalle de 48 heures laissé entre chaque ponction a mis à l'abri des causes d'erreur : la petite réaction du liquide céphalo-rachidien consécutive à chaque ponction s'atténuant très rapidement et ne laissant aucune trace au bout de 24 heures (48).

c) Suppression de la cause d'irritation méningée signalée par FLEXNER et AMOSS consécutivement à l'injection d'émulsion cérébrale. Ce résultat était escompté en raison de la pauvreté en cellule du liquide céphalo-rachidien.

En fait une expérience préliminaire (49) calquée sur l'épreuve de l'auto-réinjection de liquide céphalo-rachidien pratiquée par GESTAN et PEREZ a montré que l'introduction de toute substance étrangère dans les espaces sous-arachnoïdiens, même lorsqu'il s'agit de liquide céphalo-rachidien d'un animal de même race et même en dehors de tout phénomène septique ou virulent, provoque constamment une « réaction d'introduction » précoce et rapidement passagère.

L'expérience a prouvé que l'inoculation arachnoïdienne d'émulsion cérébrale ne provoque pas une réaction ménagée de persistance plus longue que celle due à l'inoculation de liquide céphalo rachidien. Afin d'éviter cette cause d'erreur due à la « réaction d'introduction » il suffit comme l'on constaté les expérimentateurs de commencer à pratiquer les examens du liquide céphalo-rachidien seulement à partir du 2^e ou 3^e jour consécutif à l'inoculation.

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

Pour le détail des résultats nous ne pouvons que renvoyer au mémoire original des expérimentateurs.

Nous nous bornerons ici à transcrire l'essentiel des conclusions qui nous intéressent par l'apport qu'elles constituent pour la solution du problème de la méningite herpétique.

I. — ETUDE DE LA REACTION BIOLOGIQUE

L'inoculation herpétique dans l'espace arachnoïdien du lapin engendre une réaction méningée: A. — Cytologique;

B. — Chimique.

A) *Réaction cytologique.*

1° Cette réaction est constamment et d'emblée du type lymphocytaire: exclusivement du type lymphocytaire dans 52 cas sur 69; mixte, mais à forte prédominance lymphocytaire dans 17 cas sur 69. En fait dans ces 17 cas, les taux de la polynucléose n'apparaît jamais élevé:

pour six cas: 43, 38, 32, 26, 25 et 16 p. 100;

pour les onze autres: ils sont inférieurs à 15 p. 100.

De plus cette réaction polynucléaire est éphémère, toujours réduite à une constatation unique parmi les examens pratiqués de deux en deux jours. De même il convient de noter que la proportion des réactions cytologiques de nature mixte est sensiblement égale que l'injection soit faite à partir d'émulsion cérébrale ou de liquide céphalo-rachidien.

2° L'intensité et la modalité de l'hypercytose sont variables :

a) Dans 38 p. 100 des cas la réaction est *nulle* ou *négligeable* ou *sans signification*. Ce dernier cas concerne des « réactions précoces modérées et rapidement décroissantes » qui correspondent à la réaction des méninges contre l'introduction du matériel d'inoculation; cette réaction est constante mais généralement non perçue parce que de durée très éphémère (quelques heures) c'est seulement lorsqu'elle est un peu plus prolongée que les derniers témoins de cette réaction sont perçus sans rapport avec l'action du virus herpétique.

b) Dans 37,68 p. 100 des cas: *réactions précoces fortes et croissantes* (de 200 à 3.000 éléments). Les manifestations cliniques sont importantes; la mort en est l'aboutissement constant et rapide.

Il s'agit ici de méningites indiscutables, encore que l'étude histologique révèle qu'il existe en fait une méningo encéphalite, souvent d'ailleurs à lésions méningées prédominantes.

c) Enfin, dans 24,32 p. 100 des cas: *réactions méningées retardées* d'évolution mortelle ou favorable. Elles revêtent soit l'aspect de réactions tardives intenses et progressives, soit l'aspect de réaction méningée tardive transitoire, unique ou itérative. Elles sont le plus souvent mortelles, mais la guérison a été quelquefois observée.

B) Réaction biologique chimique.

Le dosage de l'albumine s'est montré très difficile du fait de la quantité de liquide céphalo-rachodien nécessaire et notamment chez les animaux malades.

Alors que chez ceux qui résistaient et ne présentaient pas tout au moins à ce moment là, de réaction méningée, il a été possible par huit fois d'effectuer des dosages de l'albumine qui ont donné des chiffres n'excédant pas 0,40 p. 1000; par contre chez les lapins en méningite il n'a été possible que quatre fois d'obtenir une quantité de liquide à peu près suffisante: les chiffres de 0,80; 1,80; 2,16; et 2,56 p. 1000 ont été relevés. Ces taux ne peuvent être garantis formellement par les auteurs en raison des causes d'erreur dues aux dilutions nécessaires.

C) Etude de la réaction méningée clinique

Un phénomène constant a été l'altération de l'état général: amaigrissement rapide, arrêt de l'alimentation, immobilité. Particulièrement net chez les animaux qui ont réalisé des crises méningées transitoires l'amaigrissement suivi de reprise de poids avait une courbe inverse de celle de l'hypercytose.

Les troubles nerveux proprement dits se sont révélés par toute une série de symptômes: crises de raideur généralisée accompagnées de chute durant 6 à 10 secondes; mouvements anormaux: myoclonies, tremblements; mouvements de manège, crises convulsives, spasmes de torsion du cou à 180°, somnolence, aspect figé, pelotonné de l'animal, état entrecoupé de brèves secousses, de contractures ou de chutes.

Ces manifestations nerveuses ont été de constatation variable suivant les individus et les cas : elles ont été observées de façon constante à la phase terminale des états accompagnés d'une réaction intense précoce et progressive. Elles ont été discrètes en général, parfois intenses, au cours des réactions méningées retardées (transitoires ou terminales). Elles n'ont jamais été observées dans la phase correspondant aux réactions de type précoce transitoire.

Enfin, dans les formes à évolution prolongée, la maladie expérimentale a plusieurs fois revêtu l'allure d'une infection cliniquement silencieuse : l'animal, d'aspect bien portant, meurt brusquement, de façon tout à fait inattendue, ou bien après une phase de vingt-quatre heures où il est demeuré immobile, ne mangeant pas. L'étude histologique révélant l'existence de lésions méningo encéphaliques, montre la réalité de l'infection herpétique.

II. — ETUDE DE LA VIRULENCE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

La *virulence* du liquide céphalo-rachidien conférée par ce mode d'inoculation, a été constante.

Le *pouvoir pathogène* du virus repose sur la constatation des signes cliniques et biologiques de la réaction méningée. La mort en est l'aboutissement le plus fréquent (89 p. 100 des cas). Lorsqu'il y a survie l'étude anatomique démontre l'existence de lésions caractéristiques.

Le *pouvoir inoculant* du liquide céphalo-rachidien a été constamment vérifié, mais avec des variations d'intensité dont les principaux facteurs sont : l'intensité de l'hypercytose qui généralement accroît la virulence, la répétition des passages qui agit dans le même sens, enfin et surtout l'action individuelle des animaux qui est susceptible d'exalter

ou d'atténuer considérablement la virulence d'une souche.

Enfin la répétition des transmissions par voie arachnoïdienne ainsi que l'action propre à certains animaux ont paru conférer à la souche dans certaines séries un caractère net de *méningotropisme*.

III. — ETUDE ANATOMIQUE

Les lésions sont constantes; elles sont toujours du type *méningo encéphalitique* avec prépondérance tantôt des lésions encéphalitiques tantôt des lésions méningées (50).

a) Les *lésions méningées* sont de trois types:

1^{re} *Congestives*: les vaisseaux sanguins sont gorgés de globules rouges, l'endothélium est hypertrophié;

2^{re} *Congestives et exudatives*: aux caractères congestifs s'ajoutent les signes diapédétiques: infiltrats de globules blancs à prédominance de lymphocytes, en lames plus ou moins importantes au-dessous de la méninge et en manchons périvasculaires;

3^{re} lésions tendant à la *pachyméningite chronique* par apparition d'un processus fibrillo-génétique (épaississement des méninges, apparition de nombreuses cellules conjonctives jeunes).

b) Les *lésions encéphalo-méningées* purement exudatives. Des infiltrations lymphocytaires plus ou moins denses dans la substance cérébrale accompagnent les lésions méningées.

c) *Lésions encéphalo-méningées exudatives et dégénératives*: Ces dernières portent: a) sur les cellules nerveuses de la substance grise, signes de neuronophagie, chromatolyse et disparition des prolongements cellulaires. — b) sur la névroglie où l'on note de l'hypertrophie des cellules névrogli-

ques et des signes de dégénérescence mucocytaire, conforme aux descriptions de GRYNFELT, PAGES et PELISSIER.

••

Ainsi la méningite herpétique réalisée expérimentalement chez le lapin par inoculation arachnoïdienne, qu'elle soit intense ou simplement manifeste est elle toujours corollaire d'un certain degré d'encéphalite.

Il s'agit d'une méningo-encéphalite dont la traduction peut être *uniquement méningée*, comme cela; s'observe dans nombre des cas étudiés et en particulier dans les réactions méningées intenses et progressives mais aussi dans les réactions tardives à manifestations parfois intenses mais susceptibles de guérison.

Ces derniers faits révèlent une grande analogie avec ce que l'on observe chez l'homme, où la méningite constitue apparemment la plus fréquente des formes extra-cutanées de l'herpès.

En réalité cette similitude est encore plus évidente: les expérimentateurs estiment avec d'autres auteurs (De MORSIER (51) que l'encéphalite, chez l'homme aussi, constitue le substratum anatomique des réactions méningées. Celles ci sont au premier rang des aspects cliniques de l'encéphalite herpétique, elles en sont « les formes à manifestations méningées » (De MORSIER). Et d'ailleurs, la notion d'encéphalite, explique, seule, nombre de manifestations observées au cours des méningites herpétiques comme au cours des autres formes de l'herpès chez l'homme.

Ainsi, un processus anatomo-clinique identique peut apparaître commun aux manifestations nerveuses de l'herpès chez l'homme et chez le lapin.

Il convient en terminant, de faire une remarque: alors

que, chez le lapin, l'encéphalotropisme généralement mortel a suscité des études histologiques dont le caractère indiscutable a fait négliger la recherche (pratiquement difficile) du trouble du liquide céphalo-rachidien, au contraire, chez l'homme la facilité des rachicentèses permet-elle une étude qui ne peut être corroborée par nul contrôle anatomique en raison de l'évolution constamment favorable: c'est le caractère incomplet des explorations qui, dans l'un et l'autre cas, a fait méconnaître à la fois la complexité des faits anatomocliniques et leur similitude.

CONCLUSIONS

Avec notre maître Monsieur le Professeur JANBON et à la suite de l'étude attentive des travaux cliniques, biologiques, expérimentaux et anatomiques que nous venons de rapporter nous nous croyons autorisés à conclure :

I. — La méningite herpétique constitue une entité nosologique dont la légitimité est à l'heure actuelle fondée sur :

1° *Les arguments cliniques* : coexistence d'herpès et de réaction méningée lymphocytaire curable dont par ailleurs l'origine n'a pu être décelée ; surtout répétition de ces accidents et rythmés par la réapparition de l'herpès ; cas de contagion et de petites épidémies.

2° *Des arguments biologiques* : démonstration de la virulence du liquide céphalo-rachidien qui n'a été que rarement obtenue chez l'homme il est vrai mais qui garde toute sa valeur.

3° *Des arguments d'expérimentation humaine* : démonstration de l'action pathogène du virus herpétique par l'inoculation dans les méninges à titre thérapeutique.

4° *Sur les résultats de l'expérimentation animale* : cette expérimentation confirme l'aptitude pathogène de l'herpès pour les méninges et montre que l'encéphalite sert constamment de substratum anatomique à la méningite.

II. — A la lumière de ces notions la méningite herpétique apparaît comme une *méningo encéphalite dont l'expression chez l'homme est le plus souvent du type méningé.*

Ce sont les formes méningées de l'encéphalite herpétique dont parle De MORSIER et qui répondent sans doute à des encéphalites superficielles.

Toutefois on pourra, mais plus rarement encore observer de véritables encéphalites (De MORSIER, STERN (52) ou plus simplement constater l'apparition d'une « note » névralgique au cours d'un herpès cutané généralement du type récidivant. (NICOLAU et POINCELOUX(53), A. THOMAS (54), SZYMANOVSKI et ZYLBERLAST-ZAND (11), MAURIAC (3).

Ainsi apparaît l'identité anatomique et clinique de ces accidents extra-cutanés de l'herpès chez l'homme comme chez l'animal; ainsi est encore vérifiée l'unité des affinités neurotrophe et dermatrophe que LEVADITI a attribué à l'herpès.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. JANBON, J. CHAPTAL et Mlle LABRAQUE-BORDENAVE. — Le problème de la méningite herpétique. Contribution à son étude de clinique et expérimentale. *Presse médicale*, 11-14 février 1942.
- (2) GRÜTER. — *Munch. Med. Woch.*, 1924, 71, n° 31, 1058.
- (3) DOERR et VOCHTING. — *Revue générale d'ophtalmologie*: Etude sur le virus de l'herpès fébrile. Octobre 1920.
- (4) MAURIAC. — Leçons sur l'herpès névralgique des organes génitaux. Paris, 1877.
- (5) FOURNIER. — Réactions nerveuses au cours de l'herpès. *Gaz. médicale des hôpitaux de Paris*, 1896.
- (6) RAVAUT et DARRÉ. — Les réactions nerveuses au cours des herpès génitaux. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1904.
- (7) RAVAUT et RABEAU. — Sur la virulence du liquide céphalo-rachidien de malade atteinte d'herpès génital. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1921.
- (8) PHILIBERT. — La méningite herpétique. *Progrès médical*, 1923.
- (9) VIDAL, LEMIERRE, COTONI et KINDBERG. — Epidémie d'états méningés avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1910.
- (10) CAUSSADE et LOGRE. — Etat méningé avec hypertension considérable du liquide céphalo-rachidien. Guérison rapide par la ponction lombaire. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1912.
- (11) SZYMANOVSKI et ZYLBERLAST-ZAND. — *Brain*, 1923.
- (12) SENDRAIL. — Le problème des méningites herpétiques. *Pratique médicale française*, octobre 1929.
- (13) AUBERTIN et FLEURY. — La méningite herpétique. *Monde médical*, 15 mai 1930.
- (14) SEPET et VAGUE. — Sur un cas de méningite herpétique. *Marseille médical*, 25 juin 1933.

- (15) WEILL et ABITBOUL. — *Revue d'oto-neuro-ophthalmologie*, décembre 1934.
- (16) MONIER-VINARD et ABITBOUL. — *in thèse ABITBOUL*, 1936.
- (17) A. THOMAS et LAFLOTTE. — Méningite aiguë avec herpès chez un syphilitique. *Paris médical*, 26 mars 1932.
- (18) NOBECOURT, JANET, KERMORGANT et GARCIN. — Sur un cas de méningite à lymphocytes curable suivie d'une éruption vésiculeuse. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 7 juillet 1925.
- (19) LERI et LIÈVRE. — A propos de méningites aiguës à lymphocytes non tuberculeuse. Sur un cas de méningite lymphocytaire passagère avec herpès. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 4 juillet 1930.
- (20) ROCH, MARTIN, Mlle MONEDJIKOVA. — La méningite aiguë lymphocytaire bénigne de nature indéterminée simulant la méningite tuberculeuse. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 14 mars 1930.
- (21) BARBIER. — Méningite lymphocytaire curable d'origine herpétique probable. *Lyon médical*, 29 mars 1931.
- (22) ACHARD. — Herpès et méningite. *Journal des praticiens*, 22 octobre 1932.
- (23) PETT. — *Acta medica Scandinavica*, 1929.
- (24) TAMALET. — Méningite herpétique récidivante. *Toulouse médical*, 15 avril 1935.
- (25) LANCET. — La méningite herpétique. *Monde médical*, 1er janvier 1925.
- (26) DE LAVERGNE, KISSEL et SIMONIN. — Epidémie hospitalière d'infection herpétique s'étant réveillée à l'occasion de ponctions lombaires. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 9 février 1934.
- (27) ROGER, PAILLAS et FORNARIER. — Les flambées méningées fébriles, après ponction lombaire. *Concours médical*, 13 février 1938.
- (28) TOURAINE et BERTON. — Réaction méningée après ponction sous-occipitale chez un herpétique. *Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 8 février 1940.
- (29) ACHARD et LAUBRY. — Herpès de la face, consécutif à l'injection intra-vertébrale de cocaïne. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 28 novembre 1901.
- (30) PULLÉ. — *La riforma medica*, 2 février 1901.
- (31) HISSARD. — Inoculation positive à la cornée du lapin de liquide céphalo-rachidien d'une malade atteinte de méningite aiguë bénigne à « lymphocytose surabondante ». *Bulletin de la Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 6 juillet 1933.

- (32) VERATI et SOLA. — *Bolletino della societa medic-chirurgica de Pavia*, 1923.
- (33) BASTAI et BUSACCA. — *Archives suisses de neurologie et de psychiatrie*, 1924.
- (34) FLEXNER et AMOSS. — *Journal of exp. me.*, 1925.
- (35) TEISSIER, GASTINEL et LÉPINE. — Les ultravirus des maladies humaines. Maloine, édition 1938.
- (36) LEVADITI. — *Ectodermoses neurotropes*, Paris, Masson, 1922.
- (37) NICOLAU et POINCLoux. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1924.
- (38) CESTAN et PÉREZ. — La méningite par autoréinjection de liquide céphalo-rachidien. *Sud médical et chirurgical*, 15 avril 1927.
- (39) M. JANBON, J. CHAPTAL, H. SOUCHON. — Méningite lymphocytaire au cours d'un herpès génital. Nouvelle méningite quatorze mois plus tard. *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 5 décembre 1941.
- (40) M. JANBON, J. CHAPTAL, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE, R. BOSC. — Méningite lymphocytaire remplaçant une poussée d'herpès cataménial. Le problème des méningites herpétiques. *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 21 février 1941.
- (41) M. JANBON, J. CHAPTAL, H. GUIBERT, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE. — A propos d'une méningite herpétique avec inoculation positive du liquide céphalo-rachidien au lapin. Etude clinique et histologique de l'encéphalite expérimentale transmissible. *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 16 janvier 1942.
- (42) M. JANBON, J. CHAPTAL, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE. — La méningite herpétique expérimentale du lapin. *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 27 juin 1941.
- (43) J. CHAPTAL et Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE. — La méningite expérimentale du lapin. Etude clinique, biologique et anatomique. *Mémoire à paraître*.
- (44) LEVADITI et HARVIER. — Recherches sur le virus de l'encéphalite épidémique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 24 juillet 1920.
- (45) MARIANI. — *Société italienne de dermatologie et de syphiligraphie de Florence*, 20 décembre 1923.
- (46) URBAIN et SCHAEFFER. — Contribution à l'étude expérimentale d'un virus herpétique. *Annales de l'institut Pasteur*, 1930.
- (47) NICOLAU et KOPCIOWSKA. — Le liquide céphalo-rachidien dans l'encéphalite herpétique expérimentale du lapin. *Comptes rendus de la société de biologie*, 25 avril 1931.

- (48) J. CHAPTAL et Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE. — Etude biologique du liquide céphalo-rachidien du lapin normal. Absence de modifications par la répétition des rachicentèses (ponction sous-occipitale). *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 27 juin 1941.
- (49) J. CHAPTAL et Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE. — Réactions cytologiques secondaires à l'injection intrarachidienne de liquide céphalo-rachidien de lapin à lapin. *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 5 décembre 1941.
- (50) J. CHAPTAL, H. GUIBERT, Mlle M. LABRAQUE-BORDENAVE. — A propos de la méningite herpétique expérimentale du lapin. Etude histologique des lésions méningo-encéphaliques. *Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 30 janvier 1942.
- (51) DE MORSIER. — Les encéphalites herpétiques, forme apoplectique, forme convulsive et hallucinatoire. Contagion par le virus herpétique. *Presse médicale*, 1938.
- (52) STERN. — Die epidemische encephalitis. Berlin 1938 et *Handbuch der neurologie*, 1936.
- (53) NICOLAU et POINCLoux. — Etude clinique et expérimentale d'un cas d'herpès récidivant du doigt. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1924.
- (54) A. THOMAS. — Herpès récidivant de la fesse et accidents nerveux. *La médecine*, 1933.
-

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
DIVISION DU SUJET	10

PREMIÈRE PARTIE

LES FAITS CLINIQUES	11
A) <i>La notion de neurotropisme du virus herpétique; les faits expérimentaux et cliniques qui mènent à la conception de la « méningite herpétique »</i>	12
B) <i>Les faits de coexistence d'herpès avec une méningite lymphocytaire spontanément curable et d'allure cryptogénétique</i>	14
C) <i>Les faits au cours desquels les circonstances étiologiques paraissent démontrer l'origine herpétique de la méningite lymphocytaire</i>	23
D) <i>Enfin les faits de méningite herpétique sans herpès</i>	29

DEUXIÈME PARTIE

LES BASES BIOLOGIQUES DE LA MÉNINGITE HERPÉTIQUE. —	
ETUDE CRITIQUE	31
a) <i>La notion de présence du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien</i>	32
b) <i>La notion de l'action pathogène du virus herpétique pour les méninges de l'homme</i>	33

TROISIÈME PARTIE

APPORTS NOUVEAUX CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX:

CHAPITRE PREMIER. — <i>Apport clinique</i>	36
A) <i>Observation I</i>	36
B) <i>Observation II</i>	40
a) <i>Observation clinique</i>	41
b) <i>Etude expérimentale</i>	48
C) <i>Discussion du diagnostic</i>	51
CHAPITRE II. — <i>Etude Biologique, Clinique et Anatomique</i> <i>de la méningite herpétique expérimentale du lapin</i>	55
Les données antérieures sur le problème de la méningite expérimentale du lapin	56
But des recherches	57
Technique de l'expérimentation	57
Les bases expérimentales	58
Discussion de la méthode expérimentale	59
RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION	61
I. — <i>Réaction méningée biologique</i>	61
A) <i>Cytologique</i>	61
B) <i>Chimique</i>	63
C) <i>Clinique</i>	63
II. — <i>Etude de la virulence du liquide céphalo-rachidien</i>	64
III. — <i>Etude anatomique</i>	65
CONCLUSIONS	68
BIBLIOGRAPHIE	70

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Lé méningite herpétique

par M. Lucien DINGUIRARD.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 2 mai 1942

Le Professeur,

JANBON.

Vu:

Montpellier, le 5 mai 1942

Le Doyen,

GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 7 mai 1942

Le Recteur,

SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées
comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approba-
tion ni improbation.

